

## Aminoacid derivs. which are tachykinin antagonists

**Publication number:** DE4243858 (A1)  
**Publication date:** 1994-06-30  
**Inventor(s):** PIEPER HELMUT DIPL CHEM DR [DE]; AUSTEL VOLKHARD DIPL CHEM DR [DE]; JUNG BIRGIT DR [DE]; BUERGER ERICH DIPL BIOL DR [DE]; ENTZEROTH MICHAEL DIPL CHEM DR [DE]  
**Applicant(s):** THOMAE GMBH DR K [DE]  
**Classification:**  
**- International:** C07C237/22; C07K5/02; C07K5/06; C07K5/065; C07K5/078; C07K5/08; A61K38/00; C07C237/00; C07K5/00; A61K38/00; (IPC1-7): C07D521/00; C07K5/06; A61K31/195; C07C237/24; C07C327/40; C07D213/36; C07D213/72; C07D295/182; C07D295/28  
**- European:** C07C237/22; C07K5/02A; C07K5/02B; C07K5/02C; C07K5/02F; C07K5/06A1A; C07K5/06A1B1; C07K5/06A2; C07K5/06H1A; C07K5/06H1B; C07K5/06T; C07K5/08T  
**Application number:** DE19924243858 19921223  
**Priority number(s):** DE19924243858 19921223

### Abstract of DE 4243858 (A1)

Aminoacid derivs. of formula (I) and their diastereomers and salts are new. In (I), A = 1,2-cyclopentylene or -(HC(asterisk)R6); asterisk indicates L or D configuration; R6 = H, opt. branched 1-4C alkyl (opt. substd.) or Ph; R1 = H or 1-3C alkyl (opt. substd.); R2 = H, Ph (opt. substd.), pyridyl, 1-5C alkyl (opt. substd.) by linear 1-4C alkyl (opt. substd.), phenyl(2-3C)alkyl (opt. substd.) or NR1R2; R3 = H, 1-4C alkyl (opt. substd.) linear 1-4C alkyl (substd. in position 2, 3 or 4), aminocarbonyl(1-2C)alkyl (opt. substd.), where, unless otherwise stated, in R3, all the alkyl and alkaroyl gps. contain 1-3 C atoms and the alkoxy contain 1-4 C atoms; R4 = H or 1-3C alkyl (opt. substd.); R5 = e.g. amino protecting gp., 1-8C alkyl (opt. substd. in position 1, 2, 3 or 4), 2-10C alkanoyl (opt. mono-substd.), phenylcarbonyl or Me (substd. by e.g. diphenylmethane, phenyloxyphenyl etc.); X = 2H, O or S; In R1-R6, Ph gps. is opt. mono or di-substd. by F, Cl, Br, Me, OH or MeO; the amino protecting gps. are e.g. phenyl(1-3C) alkoxycarbonyl (opt. mono substd. on the Ph ring with halogen, NO2 or Ph or opt. disubstd. on the Ph ring with MeO), 2-5C alkoxycarbonyl or fluoren-9-yl methoxycarbonyl.

Data supplied from the [esp@cenet](mailto:esp@cenet) database — Worldwide



①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 42 43 858 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 42 43 858.6  
㉒ Anmeldetag: 23. 12. 92  
㉔ Offenlegungstag: 30. 6. 94

⑥① Int. Cl.<sup>5</sup>:  
**C 07 K 5/06**  
C 07 C 237/24  
C 07 D 295/182  
C 07 D 213/72  
C 07 D 213/36  
C 07 D 295/28  
A 61 K 31/195  
C 07 C 327/40  
// C 07 D 521/00

DE 42 43 858 A 1

㉑ Anmelder:

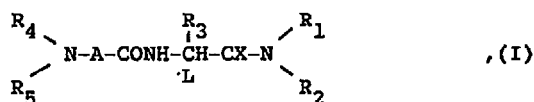
Dr. Karl Thomae GmbH, 88400 Biberach, DE

㉒ Erfinder:

Pieper, Helmut, Dipl.-Chem. Dr., 7950 Biberach, DE;  
Austel, Volkhard, Dipl.-Chem. Dr., 7950 Biberach,  
DE; Jung, Birgit, Dr., 6530 Bingen, DE; Bürger, Erich,  
Dipl.-Biol. Dr., 6530 Bingen, DE; Entzeroth, Michael,  
Dipl.-Chem. Dr., 7951 Warthausen, DE

⑤④ Aminosäurederivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑤⑦ Die Erfindung betrifft Aminosäurederivate der allgemeinen Formel



in der

R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub>, A und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Diastereomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Tachykinin-Antagonisten darstellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

DE 42 43 858 A 1

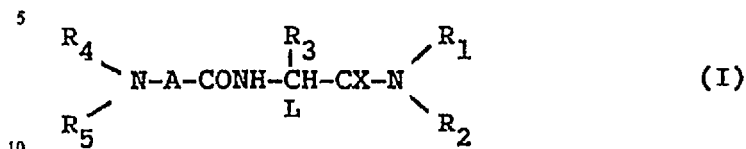
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 05. 94 408 026/143

84/51

## Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Aminosäurederivate der allgemeinen Formel



deren Diastereomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Tachykinin-Antagonisten darstellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

A eine 1,2-Cyclopentylen- oder

-(HCR<sub>6</sub>)\*-Gruppe,

wobei

\* die Konfiguration L oder D und

R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 1- oder 2-Stellung durch eine Alkylthioalkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in den Alkylteilen, durch eine Phenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlor-phenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenyl-, 4-Amino-3,5-dibrom-phenyl-, Indolyl- oder Imidazol-4-ylgruppe substituiert sein kann, oder eine Phenylgruppe darstellen,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, eine Phenylgruppe, eine durch eine Amino- oder Guanidinogruppe substituierte Phenylgruppe, eine Pyridylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Cyclohexyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe substituierte Amino- oder Alkylaminogruppe, durch eine Dialkylamino-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder N-Alkylamino-pyridylgruppe substituiert ist und zusätzlich in der Alkylkette durch eine Chlorphenylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten Alkylteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, oder eine Phenylalkylgruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, die zusätzlich im Alkylteil durch eine Carboxy- oder Carbalkoxygruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, durch eine Amidino-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe substituierte Piperazinogruppe,

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Guanidino- oder Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe, die durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe substituiert sein kann, zusätzlich durch einen Schutzrest, durch eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Alkanoyl-, Phenylalkanoyl-, Pyridylalkanoyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls jeweils im Aminoteil durch einen Schutzrest für eine Aminogruppe substituierte Glycyl-, 2,3-Diamino-propionyl-, 2,4-Diamino-butanoyl-, Ornithyl- oder Arginylgruppe substituiert sein kann, oder eine Aminocarbonylalkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, in der die Aminogruppe zusätzlich durch eine Carboxymethyl-, Alkoxy-carbonylmethyl-, Aminocarbonylmethyl- oder durch eine gegebenenfalls im Aminoteil durch einen Schutzrest für eine Aminogruppe substituierte geradkettige Aminoalkylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, der Alkyl- und Alkanoylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome sowie der Alkoxyteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R<sub>5</sub> eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe, eine gegebenenfalls in 1-, 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Phenyl- oder Biphenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4- oder 5-Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Biphenyl-, N-Phenyl-piperazino-, N-Pyridyl-piperazino-, Hydroxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch einen Schutzrest substituierte Aminogruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Piperidino- oder Phenylcarbonylgruppe monosubstituiert oder in 2-Stellung durch eine 4-Chlorphenyl- und eine gegebenenfalls geschützte Aminomethylgruppe disubstituiert sein kann, eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkoxy-carbonyl- oder Alkylaminocarbonylgruppe, eine Phenylcarbonyl-, eine Naphthylcarbonyl-, Biphenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe, eine durch eine Diphenylmethan-, Phenylloxyphenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlor-phenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenyl-, 4-Amino-3,5-dichlor-phenyl- oder 4-Amino-3,5-dibrom-phenylgruppe substituierte Methylgruppe und X zwei Wasserstoffatome, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

wobei die bei der Definition der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>6</sub> vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können sowie unter einem Schutzrest für eine Aminogruppe beispielsweise eine gegebenenfalls im Phenylkern durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil wie die Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Biphenyl- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder 3,5-Dimethoxy- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, n-Butoxycarbonyl-, 1-Methyl-n-propoxycarbonyl-, 2-Methyl-n-propoxycarbonyl- oder tert. Butoxycarbonylgruppe, die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethyl-ethoxycarbonyl- oder Fluoren-9-yl-methoxycarbonylgruppe zu verstehen ist.

Bevorzugte Verbindungen der obigen Formel I sind jedoch diejenigen, in denen A eine 1,2-Cyclopentylen- oder

### -(HCR<sub>6</sub>)\*-Gruppe,

wobei

\* die Konfiguration L oder D und

R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Methylgruppe durch eine Methylthiomethyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlor-phenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenyl-, 4-Amino-3,5-dibrom-phenyl-, 3-Indolyl- oder Imidazol-4-ylgruppe substituiert sein kann, oder eine Phenylgruppe darstellen,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, eine Phenylgruppe, eine durch eine Amino- oder Guanidinogruppe substituierte Phenylgruppe, eine 3- oder 4-Pyridylgruppe, eine endständig durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls endständig durch eine Cyclohexyl-, Pyridyl- oder N-Methylamino-pyridylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe substituierte Amino- oder Alkylaminogruppe, durch eine Dialkylamino-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, ein in 2-Stellung durch eine 4-Chlorphenylgruppe substituierter Butancarbonsäurerest oder eine in 1-Stellung durch eine Hydroxycarbonyl- oder Alkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil substituierte 2-Phenylethylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Alkylteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch eine Schutzgruppe, eine Amidino-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Piperazino-

gruppe, R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe, eine geradkettige Alkylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Guanidino- oder Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe, die durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe substituiert sein kann, zusätzlich durch einen Schutzrest, durch eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Alkanoyl-, Phenylalkanoyl-, Pyridylalkanoyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls jeweils im Aminoteil durch einen Schutzrest für eine Aminogruppe substituierte Glycyl-, 2,3-Diamino-propionyl-, 1,4-Diamino-butanoyl-, Ornithyl- oder Arginylgruppe substituiert sein kann, oder eine Aminocarbonylalkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, in der die Aminogruppe zusätzlich durch eine Carboxymethyl-, Alkoxycarbonylmethyl-, Aminocarbonylmethyl- oder durch eine gegebenenfalls im Aminoteil durch einen Schutzrest für eine Aminogruppe substituierte geradkettige Aminoalkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, der Alkyl- und Alkanoylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome sowie der Alkoxyteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R<sub>5</sub> eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridyl- oder eine gegebenenfalls durch einen Schutzrest substituierte Aminogruppe substituiert sein kann, eine Alkanoylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Hydroxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Alkanoylgruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Piperidino- oder Benzoylgruppe substituiert sein kann und

eine Acetylgruppe durch eine Biphenylgruppe, eine N-Phenylpiperazino- oder N-Pyridylpiperazinogruppe monosubstituiert oder durch eine 4-Chlor-phenyl- und eine Aminomethylgruppe disubstituiert sein kann, eine geradkettige oder verzweigte Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine am

- Stickstoffatom durch eine Phenylmethyl- oder Phenylethylgruppe substituierte Aminocarbonylgruppe, eine Phenylcarbonyl-, Naphthylcarbonyl-, Biphenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe, eine durch eine Diphenylmethan-, Biphenyl-, Phenoxyphenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlor-phenyl- oder 4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenylgruppe substituierte Methylgruppe und
- 5 X zwei Wasserstoffatome oder ein Sauerstoffatom bedeuten, wobei die bei der Definition der Reste  $R_1$  bis  $R_6$  vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können sowie
- 10 unter einem Schutzrest für eine Aminogruppe beispielsweise eine gegebenenfalls im Phenylkern durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil wie die Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Biphenyl- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder 3,5-Dimethoxy- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe,
- 15 eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, n-Butoxycarbonyl-, 1-Methyl-n-propoxycarbonyl-, 2-Methyl-n-propoxycarbonyl- oder tert.Butoxycarbonylgruppe, die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethyl-ethoxycarbonyl- oder Fluoren-9-yl-methoxycarbonylgruppe zu verstehen ist,
- 20 deren Diastereomere und deren Salze.  
Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen Formel I sind diejenigen, in denen A eine 1,2-Cyclopentylen- oder

25 **-(HCR<sub>6</sub>)-Gruppe,**  
\*

- wobei  
\* die Konfiguration L oder D und
- 30  $R_6$  ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Methylgruppe durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, 4-Methoxy-phenyl-, 3,4-Dimethoxy-phenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlor-phenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenyl-, 4-Amino-3,5-dibrom-phenyl-, 3-Indolyl- oder Imidazol-4-ylgruppe substituiert sein kann, oder eine Phenylgruppe darstellen,  
 $R_1$  ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls endständig durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,
- 35  $R_2$  ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine 3- oder 4-Pyridylgruppe, eine endständig durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Methylgruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe monosubstituierte oder
- 40 durch 2-Methoxygruppen disubstituierte Phenylgruppe substituiert sein kann, eine Ethylgruppe, die in 2-Stellung durch eine Cyclohexyl-, 2-Pyridyl-, N-Methyl-amino-4-pyridyl-, Diethylamino- oder Diethylaminocarbonylgruppe monosubstituiert oder durch eine 4-Chlor-phenylgruppe und eine Hydroxycarbonylmethylgruppe disubstituiert sein kann, eine endständig durch eine Hydroxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituierte Ethyl- oder n-Propylgruppe, eine 4-Aminobutylgruppe, wobei die Aminogruppe durch eine tert.Butoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, eine in 1-Stellung durch eine Hydroxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylgruppe substituierte 2-Phenylethylgruppe oder
- 45  $R_1$  und  $R_2$  zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine tert.Butoxycarbonylgruppe, eine Amidinogruppe, eine gegebenenfalls durch eine Methoxy- oder Hydroxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine Pyridyl-, Pyrimidin-2-yl- oder Pyrazin-2-ylgruppe substituiert sein kann,
- 50  $R_3$  ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe, eine geradkettige Alkylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Guanidino- oder Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe durch eine Benzyloxycarbonylgruppe, durch ein oder zwei Phenylethylgruppen, durch eine Acetyl-, Phenylacetyl-, Pyridylacetyl-, Methylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe substituiert sein kann, eine 4-Aminobutylgruppe, die im Aminenteil durch eine gegebenenfalls jeweils im Aminenteil durch eine Benzyloxycarbonylgruppe substituierte Glycyl-, 2,3-Diamino-propionyl-, 2,4-Diamino-butanoyl-, Ornithyl- oder Arginylgruppe oder durch eine geradkettige oder verzweigte Alkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil substituiert sein kann, oder eine Aminocarbonylmethylgruppe, in der die Aminogruppe zusätzlich durch eine Carboxymethylgruppe, eine Alkoxycarbonylmethylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil, durch eine Aminocarbonylmethyl- oder durch eine gegebenenfalls im Aminenteil durch einen tert.Butoxycarbonylrest substituierte geradkettige Aminoalkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann,
- 60  $R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,
- 65  $R_5$  eine Benzyloxycarbonyl- oder tert.Butyloxycarbonylgruppe, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Phenyl-, 2-Methoxyphenyl-, 4-Me-

thoxyphenyl-, 2-Pyridyl- oder eine Aminogruppe substituiert sein kann,  
 eine Alkanoylgruppe mit 4 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Cyclohexyl-, 3-Pyridyl- oder 4-Pyridyl-  
 gruppe substituiert sein kann,  
 eine Alkanoylgruppe mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Hydroxycarbonyl- oder Aminocar-  
 bonylgruppe substituiert sein kann,  
 eine Alkanoylgruppe mit 3 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Benzoylgruppe substituiert sein kann und  
 eine Acetylgruppe durch eine 4-Chlorphenyl- oder Biphenylgruppe, eine gegebenenfalls im Phenylkern durch  
 eine Methoxygruppe substituierte 4-Phenyl-piperazin-1-ylgruppe oder eine 4-Pyridyl-piperazin-1-ylgruppe mo-  
 nosubstituiert oder durch eine 4-Chlor-phenyl- und eine Aminomethylgruppe disubstituiert sein kann,  
 eine geradkettige oder verzweigte Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine am  
 Stickstoffatom durch eine Phenylethylgruppe substituierte Aminocarbonylgruppe, eine Phenylcarbonyl-, Naph-  
 thylcarbonyl-, Biphenylcarbonyl- oder 4-Methylphenylsulfonylgruppe, eine durch eine Diphenylmethan-, Biphe-  
 nyl-, 3-Phenoxy-phenyl-, 4-Hydroxyphenyl- oder 4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenylgruppe substituierte Methyl-  
 gruppe und  
 X zwei Wasserstoffatome oder ein Sauerstoffatom bedeuten,  
 deren Diastereomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen Formel I sind diejenigen, in denen  
 A eine

-(HCR<sub>6</sub>)-Gruppe,  
 \*

wobei

\* die Konfiguration L oder D und

R<sub>6</sub> eine 4-Amino-3,5-dibrom-phenylmethylgruppe darstellen,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe

R<sub>2</sub> eine geradkettige Phenylalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine 2- oder 3-Methoxy-phen-  
 ylmethylgruppe oder eine 2- oder 3-Methoxy-phenylgruppe oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung  
 durch eine 2-Hydroxyphenyl-, 2-Methoxyphenyl- oder 2-Pyridylgruppe substituiert ist,

R<sub>3</sub> eine 3-Aminopropyl- oder 4-Aminobutylgruppe, wobei die Aminogruppe jeweils durch einen Benzyloxycar-  
 bonylrest, durch eine Amidino-, Acetyl-, Phenylacetyl-, 4-Pyridylacetyl-, Methylsulfonyl- oder durch eine gerad-  
 kettige oder verzweigte Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil substituiert sein  
 kann,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>5</sub> eine 3-Phenylpropionyl-, 4-Phenylbutanoyl-, 4-(2-Methoxyphenyl)-butanoyl-, 4-Cyclohexyl-butanoyl-, 3-Ben-  
 zoylpropionyl-, 2-(4-Chlorphenyl)-acetyl-, 2-(4-Biphenyl)-acetyl-, 2-(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-acetyl-, 2-[4-(2-Me-  
 thoxyphenyl)piperazin-1-yl]-acetyl-, 2-[4-(2-Pyridyl)-piperazin-1-yl]acetyl-, 4-Biphenyl-carbonyl- oder 3-Phe-  
 noxy-phenylmethylgruppe und

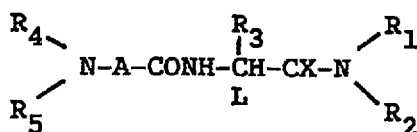
X zwei Wasserstoffatome oder ein Sauerstoffatom bedeuten,

wobei jedoch die Verbindungen der Beispiele 1.1, 1.3, 1.5, 1.32, 1.127, 2.1, 2.2, 2.3, 2.6, 2.7, 2.8, 2.11, 2.13, 2.15, 2.20,  
 2.31, 2.33, 2.37, 4.10, 9.10, 9.11, 1.1, 12.0, 12.1, 12.3, 13.0, 15 und 18.0,  
 insbesondere die Verbindungen der Beispiele 1.1, 1.3, 2.1, 2.7, 9.11 und 12.3 besonders bevorzugt sind,  
 deren Diastereomere und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I beispielsweise nach folgen-  
 den an und für sich bekannten Verfahren:

a) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> wie eingangs definiert  
 sind und R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1  
 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder  
 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe durch einen Schutzrest substituiert  
 sein kann, wobei jedoch mindestens einer der Reste R<sub>2</sub> und -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> eine gegebenenfalls durch eine Schutz-  
 gruppe geschützte Aminofunktion enthalten oder R<sub>5</sub> eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, die in  
 2-, 3-, 4- oder 5-Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Biphenyl-, N-Phenyl-piperazino-, N-Pyridyl-  
 piperazino-, Hydroxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch einen Schutzrest  
 substituierte Aminogruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Piperidino- oder Phenylcarbonylgruppe mono-  
 substituiert oder in 2-Stellung durch eine 4-Chlorphenyl- und eine gegebenenfalls geschützte Aminomethylgrup-  
 pe disubstituiert sein kann, eine Naphthylcarbonyl-, Biphenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe darstellen  
 muß:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

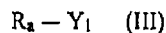


(II)

in der

$R_1, R_2, R_4$  und  $R_5$ , A und X wie eingangs definiert sind und

$R_3$  ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe durch einen Schutzrest substituiert sein kann, darstellt, wobei jedoch mindestens einer der Reste  $R_2$  und  $-NR_4R_5$  eine freie Aminofunktion enthalten muß, oder deren reaktionsfähige Derivate mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_A$  eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4- oder 5-Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Biphenyl-, N-Phenyl-piperazino-, N-Pyridyl-piperazino-, Hydroxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch einen Schutzrest substituierte Aminogruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Piperidino- oder Phenylcarbonylgruppe monosubstituiert oder in 2-Stellung durch eine 4-Chlorphenyl- und eine gegebenenfalls geschützte Aminomethylgruppe disubstituiert sein kann, eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkoxy-carbonylgruppe, eine Naphthylcarbonyl-, Biphenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe und

$Y_I$  eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, oder eine Hydroxygruppe darstellen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne wie eingangs erwähnt substituiert sein können, und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Als geeignete reaktive Aminoderivate einer Verbindung der allgemeinen Formel II kommen deren Schiff'sche Basen oder deren tautomere Enamine, welche man durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Carbonylverbindung wie Aceton, Benzaldehyd, Cyclohexanon oder Acetessigester erhält, deren Silylderivate, welche man durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer geeigneten Silylverbindung, z. B. mit Trimethylchlorsilan, Mono(trimethylsilyl)acetamid, Bis(trimethylsilyl)acetamid oder Bis(trimethylsilyl)harnstoff, oder deren Phosphonoderivate, welche man durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel II beispielsweise mit Phosphortrichlorid oder Phosgen erhält, in Betracht.

Als geeignete reaktive Carbonsäurederivate einer Verbindung der allgemeinen Formel III kommen deren Säurehalogenide wie das Säurechlorid,

deren symmetrische oder gemischte Säureanhydride, welche man durch Umsetzung einer entsprechenden Carbonsäure der allgemeinen Formel III mit einem Chlorameisensäureester wie Chlorameisensäuremethylester, Chlorameisensäureethylester, Chlorameisensäureisobutylester, Chlorameisensäurebenzylester oder Chlorameisensäurephenylester, mit einer Sulfonsäure, mit einer aliphatischen Carbonsäure wie Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Pivalinsäure, Pentansäure oder Isopentansäure, oder mit einer aromatischen Carbonsäure wie Benzoesäure erhält,

deren aktivierte Amide, welche man durch Umsetzung einer entsprechenden Carbonsäure der allgemeinen Formel III mit einem entsprechenden Imidazol, Dimethylpyrazol, Triazol oder Tetrazol erhält, deren aktivierte Ester wie z. B. deren Vinyl-, Propargyl-, p-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyranyl- oder Pyridylester, deren Ester mit einer N-Hydroxy-Verbindung, z. B. mit N,N-Dimethyl-hydroxylamin, 1-Hydroxy-2-(1H)-pyridon, N-Hydroxy-succinimid, N-Hydroxy-phthalimid oder 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, oder deren Säureazid in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Ethanol, Aceton, Dioxan, Acetonitril, Methylchlorid, Ethylchlorid, Tetrahydrofuran, Essigester, Dimethylformamid, Pyridin oder Dimethylsulfoxid oder in einem Gemisch derselben gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, z. B. in Gegenwart eines Alkalibicarbonats wie Kaliumhydrogencarbonat, in Gegenwart von Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, Pyridin, N-Methylmorpholin oder N,N-Diethyl-benzylamin bei Temperaturen zwischen  $-30$  und  $100^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $50^\circ\text{C}$ , durchgeführt.

Mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel III wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-morpholinoethylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-(4-diethylaminocyclohexyl)-carbodiimid, N,N'-Diethylcarbodiimid, N,N'-Diisopropylcarbodiimid, N-Äthyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, Trimethylphosphit, Triethylphosphit, Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, Diphenylphosphorylazid, Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Chlorameisensäure-methylester, Chlorameisensäureethylester, Chlorameisensäureisobutylester, Triphenylphosphin, Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorphosphat, Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphoniumhexafluorphosphat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorphosphat zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen  $-30$  und  $100^\circ\text{C}$ , vorzugsweise zwischen  $-15^\circ\text{C}$  und  $25^\circ\text{C}$ , durchgeführt.

Bedeutet  $R_A$  eine Schutzgruppe für eine Aminosäure, so wird die Umsetzung vorzugsweise mit einem entsprechenden Chlorameisensäureester oder Dicarbonat der allgemeinen Formel III in Gegenwart einer Base und vorzugsweise in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen  $-30$  und  $25^\circ\text{C}$  durchgeführt.

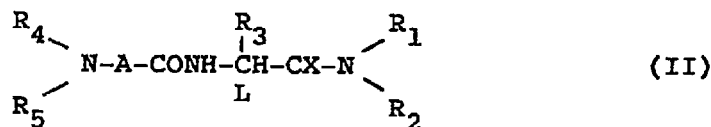
Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt entweder hydrolytisch, hydrogenolytisch oder aprotisch in Gegenwart von Jodtrimethylsilan oder eines Katalysators wie Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und in Gegenwart von Morpholin.

Beispielsweise wird die Benzyloxycarbonyl-, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 2-Chlorbenzyloxycarbonyl-, 3-Chlorbenzyloxycarbonyl- oder 4-Chlorbenzyloxycarbonylgruppe durch Hydrolyse mittels Bromwasserstoff in Eisessig bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle und in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Essigsäureäthylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 55°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch bei 3 bis 5 bar, entfernt.

Die Abspaltung der 4'-Benzyl-1,1-dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe erfolgt jedoch vorzugsweise in 80%iger wäßriger Essigsäure bei Raumtemperatur, die der 3,5-Dimethoxy- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder tert-Butyloxycarbonylgruppe jedoch vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether, die der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylgruppe jedoch vorzugsweise mit Hilfe eines sekundärenamins wie Piperidin oder Morpholin in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und die der Allyloxycarbonylgruppe vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators wie Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und in Gegenwart von Morpholin in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur.

b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> wie eingangs definiert sind und R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe durch einen Schutzrest substituiert sein kann, wobei jedoch mindestens einer der Reste R<sub>2</sub> und -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> eine gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe geschützte Aminofunktion enthalten oder R<sub>5</sub> eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylaminocarbonylgruppe darstellen muß:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub>, A und X wie eingangs definiert sind und R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe durch einen Schutzrest substituiert sein kann, wobei jedoch mindestens einer der Reste R<sub>2</sub> und -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> eine freie Aminofunktion enthalten muß, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>b</sub> eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe darstellt, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne wie eingangs erwähnt substituiert sein können, und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Dioxan, Acetonitril, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Tetrahydrofuran, Essigester, Dimethylformamid, Pyridin oder Dimethylsulfoxid oder in einem Gemisch derselben gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, z. B. in Gegenwart eines Alkalibicarbonats wie Kaliumhydrogencarbonat, in Gegenwart von Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, Pyridin, N-Methyl-morpholin oder N,N-Diethyl-benzylamin bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 50°C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt entweder hydrolytisch, hydrogenolytisch oder aprotisch in Gegenwart von Jodtrimethylsilan oder eines Katalysators wie Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und in Gegenwart von Morpholin.

Beispielsweise wird die Benzyloxycarbonyl-, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 2-Chlorbenzyloxycarbonyl-, 3-Chlorbenzyloxycarbonyl- oder 4-Chlorbenzyloxycarbonylgruppe durch Hydrolyse mittels Bromwasserstoff in Eisessig bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle und in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Essigsäureäthylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 55°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch bei 3 bis 5 bar, entfernt.

Die Abspaltung der 4'-Benzyl-1,1-dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe erfolgt jedoch vorzugsweise in 80%iger wäßriger Essigsäure bei Raumtemperatur, die der 3,5-Dimethoxy- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder tert-Butyloxycarbonylgruppe jedoch vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether,

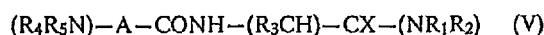


die der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylgruppe jedoch vorzugsweise mit Hilfe eines sekundärenamins wie Piperidin oder Morpholin in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und

die der Allyloxycarbonylgruppe vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators wie Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und in Gegenwart von Morpholin in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>3</sub> eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe durch einen Schutzrest oder durch eine oder zwei Alkylgruppen, die jeweils durch einen Phenylrest substituiert sein können, substituiert sein kann und die Substituenten an der Aminogruppe gleich oder verschieden sein können, und R<sub>5</sub> eine gegebenenfalls in 1-, 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Phenyl- oder Biphenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Diphenylmethan-, Phenyloxyphenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlor-phenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenyl-, 4-Amino-3,5-dichlor-phenyl- oder 4-Amino-3,5-dibrom-phenyl-gruppe substituierte Methylgruppe darstellt:

Reduktive Aminierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub>, A und X wie eingangs definiert sind, wobei jedoch einer der Reste -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> oder -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> eine basische NH-Funktion enthalten muß, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Phenyl- oder Biphenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Diphenylmethan-, Phenyloxyphenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlor-phenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenyl-, 4-Amino-3,5-dichlor-phenyl- oder 4-Amino-3,5-dibrom-phenyl-gruppe, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne wie eingangs erwähnt substituiert sein können, darstellt.

Die reduktive Aminierung wird in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Essigester, Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Lithium- oder Natriumcyanborhydrid vorzugsweise bei einem pH-Wert von 6 bis 7 bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei 25°C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines Schutzrestes erfolgt entweder hydrolytisch, hydrogenolytisch oder aprotisch in Gegenwart von Jodtrimethylsilan oder eines Katalysators wie Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und in Gegenwart von Morpholin.

Beispielsweise wird die Benzyloxycarbonyl-, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 2-Chlorbenzyloxycarbonyl-, 3-Chlorbenzyloxycarbonyl- oder 4-Chlorbenzyloxycarbonylgruppe durch Hydrolyse mittels Bromwasserstoff in Eisessig bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle und in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Essigsäureäthylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 55°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch bei 3 bis 5 bar, entfernt.

Die Abspaltung der 4'-Benzyl-1,1-dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe erfolgt jedoch vorzugsweise in 80%iger wäßriger Essigsäure bei Raumtemperatur,

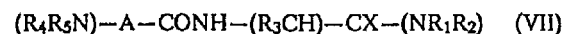
die der 3,5-Dimethoxy- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder tert-Butyloxycarbonylgruppe jedoch vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether,

die der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylgruppe jedoch vorzugsweise mit Hilfe eines sekundärenamins wie Piperidin oder Morpholin in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und

die der Allyloxycarbonylgruppe vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators wie Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und in Gegenwart von Morpholin in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> eine durch eine Guanidinogruppe substituierte Phenylgruppe oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine in 4-Stellung durch eine Amidinogruppe substituierte Piperazinogruppe und/oder R<sub>3</sub> eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Guanidinogruppe substituiert ist, wobei das mit dem Alkylteil verknüpfte Stickstoffatom der Guanidinogruppe zusätzlich durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann, darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub>, A und X mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß R<sub>2</sub> eine Aminophenylgruppe oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe und/oder R<sub>3</sub> eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann, darstellen, mit einer Verbindung



in der

Y<sub>2</sub> einen abspaltbaren Rest wie eine 3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-, Hydroxysulfonyl-, Methoxy-, Methylthio- oder Ethylthiogruppe darstellt.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Wasser, Dimethylformamid/Wasser, Dioxan, Dioxan/Wasser oder Tetrahydrofuran gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C, durchgeführt.

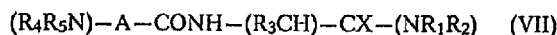
Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt entweder hydrolytisch, hydrogenolytisch oder aprotisch in Gegenwart von Jodtrimethylsilan oder eines Katalysators wie Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und in Gegenwart von Morpholin.

Beispielsweise wird die Benzyloxycarbonyl-, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 2-Chlorbenzyloxycarbonyl-, 3-Chlorbenzyloxycarbonyl- oder 4-Chlorbenzyloxycarbonylgruppe durch Hydrolyse mittels Bromwasserstoff in Eisessig bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle und in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Essigsäureäthylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 55°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch bei 3 bis 5 bar, entfernt.

Die Abspaltung der 4'-Benzyl-1,1-dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe erfolgt jedoch vorzugsweise in 80%iger wäßriger Essigsäure bei Raumtemperatur, die der 3,5-Dimethoxy- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder tert-Butyloxycarbonylgruppe jedoch vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether, die der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylgruppe jedoch vorzugsweise mit Hilfe eines sekundärenamins wie Piperidin oder Morpholin in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und die der Allyloxycarbonylgruppe vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators wie Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und in Gegenwart von Morpholin in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> eine durch eine Guanidinogruppe substituierte Phenylgruppe oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine in 4-Stellung durch eine Amidinogruppe substituierte Piperazinogruppe und/oder R<sub>3</sub> eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Guanidinogruppe substituiert ist, wobei das mit dem Alkylteil verknüpfte Stickstoffatom der Guanidinogruppe zusätzlich durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann, darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub>, A und X mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß R<sub>2</sub> eine Aminophenylgruppe oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe und/oder R<sub>3</sub> eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann, darstellen, mit Cyanamid.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dioxan, oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt entweder hydrolytisch hydrogenolytisch oder aprotisch in Gegenwart von Jodtrimethylsilan oder eines Katalysators wie Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und in Gegenwart von Morpholin.

Beispielsweise wird die Benzyloxycarbonyl-, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 2-Chlorbenzyloxycarbonyl-, 3-Chlorbenzyloxycarbonyl- oder 4-Chlorbenzyloxycarbonylgruppe durch Hydrolyse mittels Bromwasserstoff in Eisessig bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle und in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Essigsäureäthylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 55°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch bei 3 bis 5 bar, entfernt.

Die Abspaltung der 4'-Benzyl-1,1-dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe erfolgt jedoch vorzugsweise in 80%iger wäßriger Essigsäure bei Raumtemperatur,

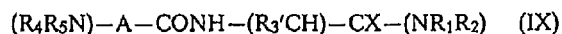
die der 3,5-Dimethoxy- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonyl oder tert. Butyloxycarbonylgruppe jedoch vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether,

die der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylgruppe jedoch vorzugsweise mit Hilfe eines sekundärenamins wie Piperidin oder Morpholin in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und

die der Allyloxycarbonylgruppe vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators wie Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und in Gegenwart von Morpholin in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur.

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_3$  eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe, die durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe substituiert sein kann, zusätzlich durch eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Alkanoyl-, Phenylalkanoyl-, Pyridylalkanoyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls jeweils im Aminoteil durch einen Schutzrest für eine Aminogruppe substituierte Glycyl-, 2,3-Diamino-propionyl-, 2,4-Diamino-butanoyl- oder Ornithylgruppe substituiert ist, darstellt:

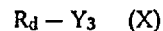
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_1, R_2, R_4, R_5, A$  und  $X$  mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß  $R_1, R_2, R_4$  und  $R_5$  kein reaktionsfähiges Wasserstoffatom enthalten, und

$R_3'$  eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann, darstellt, oder deren reaktionsfähige Derivate mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_d$  eine der für  $R_3$  eingangs erwähnten Alkyl-, Phenylalkyl-, Alkanoyl-, Phenylalkanoyl-, Pyridylalkanoyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder eine gegebenenfalls im Aminoteil durch eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe substituierte Glycyl-, 2,3-Diaminopropionyl-, 2,4-Diamino-butanoyl- oder Ornithylgruppe und

$Y_3$  eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder eine gegebenenfalls substituierte Phenoxygruppe, z. B. eine p-Nitro-phenoxy-gruppe, oder eine Hydroxygruppe darstellen.

Als geeignete reaktive Aminoderivate einer Verbindung der allgemeinen Formel IX kommen deren Schiff'sche Basen oder deren tautomere Enamine, welche man durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel IX mit einer Carbonylverbindung wie Aceton, Benzaldehyd, Cyclohexanon oder Acetessigester erhält,

deren Silylderivate, welche man durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel IX mit einer geeigneten Silylverbindung, z. B. mit Mono(trimethylsilyl)acetamid, Bis(trimethylsilyl)acetamid oder Bis(trimethylsilyl)harnstoff, oder

deren Phosphonoderivate, welche man durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel IX beispielsweise mit Phosphor-trichlorid oder Phosgen erhält, in Betracht.

Als geeignete reaktive Carbonsäurederivate einer Verbindung der allgemeinen Formel X kommen

deren Säurehalogenide wie das Säurechlorid,

deren symmetrische oder gemischte Säureanhydride, welche man durch Umsetzung einer entsprechenden Carbonsäure der allgemeinen Formel X mit einem Chlorameisensäureester wie Chlorameisensäuremethylester, Chlorameisensäureethylester, Chlorameisensäureisobutylester, Chlorameisensäurebenzylester oder Chlorameisensäurephenylester, mit einer Sulfonsäure, mit einer aliphatischen Carbonsäure wie Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Pivalinsäure, Pentansäure oder Isopentansäure oder mit einer aromatischen Carbonsäure wie Benzoesäure erhält,

deren aktivierte Amide, welche man durch Umsetzung einer entsprechenden Carbonsäure der allgemeinen Formel X mit einem entsprechenden Imidazol, Dimethylpyrazol, Triazol oder Tetrazol erhält,

deren aktivierte Ester wie z. B. deren Vinyl-, Propargyl-, p-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyran- oder Pyridylester oder

deren Ester mit einer N-Hydroxy-Verbindung, z. B. mit N,N-Dimethyl-hydroxylamin, 1-Hydroxy-2-(1H)-pyridon, N-Hydroxy-succinimid, N-Hydroxy-phthalimid oder 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Ethanol, Aceton, Dioxan, Acetonitril, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Tetrahydrofuran, Essigester, Dimethylformamid, Pyridin oder Dimethylsulfoxid oder in einem Gemisch derselben gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, z. B. in Gegenwart eines Alkalibicarbonats wie Kaliumhydrogencarbonat, in Gegenwart von Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, Pyridin, N-Methylmorpholin oder N,N-Diethyl-benzylamin bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 50°C, durchgeführt.

Mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel X wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-morpholinoethylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-(4-diethylaminocyclohexyl)carbodiimid, N,N'-Diethylcarbodiimid, N,N'-Diisopropylcarbodiimid, N-Äthyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, Trimethylphosphit, Triethylphosphit, Phosphoroxchlorid, Phosphortrichlorid, Diphenylphosphorylazid, Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Chlorameisensäure-methylester, Chlorameisensäureethylester, Chlorameisensäureisobutylester, Triphenylphosphin, Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorphosphat, Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphoniumhexafluorphosphat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorphosphat zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise zwischen -15°C und 25°C, durchgeführt.

g) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub> eine freie Aminofunktion enthält:

Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub>, A und X wie eingangs definiert sind, wobei jedoch mindestens in einem der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub> eine durch einen Schutzrest geschützte Aminofunktion enthalten sein muß, mittels Hydrolyse, Hydrogenolyse oder aprotischer Spaltung.

Die Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder einer Base wie Morpholin oder in Gegenwart von Jodtrimethylsilan oder eines Katalysators wie Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und Morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Beispielsweise wird die Benzyloxycarbonyl-, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 2-Chlorbenzyloxycarbonyl-, 3-Chlorbenzyloxycarbonyl- oder 4-Chlorbenzyloxycarbonylgruppe durch Hydrolyse mittels Bromwasserstoff in Eisessig bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur oder

mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle und in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Essigsäureäthylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 55°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch bei 3 bis 5 bar, entfernt.

Die Abspaltung der 4'-Benzyl-1,1-dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe erfolgt jedoch vorzugsweise in 80%iger wäßriger Essigsäure bei Raumtemperatur, die der 3,5-Dimethoxy- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonyl oder tert.-Butyloxycarbonylgruppe jedoch vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether, die der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylgruppe jedoch vorzugsweise mit Hilfe eines sekundärenamins wie Piperidin oder Morpholin in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und die Abspaltung einer Allyloxycarbonylgruppe vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators wie Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und in Gegenwart von Morpholin in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur.

Ferner können bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen gegebenenfalls weitere vorhandene reaktive Gruppen durch die vorstehend erwähnten Schutzreste geschützt werden. Diese können ebenfalls nach der Umsetzung gemäß den vorstehend beschriebenen Verfahren wieder abgespalten werden.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde und falls sie als Diastereomeren-Gemische vorliegen, in ihre Diastereomeren nach bekannten Methoden, z. B. durch Kristallisation oder Chromatographie, aufgetrennt werden.

Des weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formel II bis XI sind literaturbekannt oder lassen sich wie in den Beispielen beschrieben darstellen.

Wie bereits eingangs erwähnt, stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Diastereomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze, wertvolle Tachykinin-Antagonisten, insbesondere Substanz P (NK1)-Antagonisten, Neurokinin A (NK2)-Antagonisten und Neurokinin B-Antagonisten dar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt untersucht:

a) Neurokinin-1 Rezeptorbindung mit IM-9 Zellen

Von ca. 250 ml Kulturmedium werden IM-9 Zellen (humane Lymphoblastoma-Zelllinie) durch Zentrifugation geerntet. Die Zellen werden in Puffer B (50 mM Tris, 3 mM  $\text{MnCl}_2$ , 40  $\mu\text{g/ml}$  Bacitracin, 0,1 mg/ml BSA, 4  $\mu\text{g/ml}$  Leupeptin, 4  $\mu\text{g/ml}$  Chymostatin, pH 7,4) suspendiert. Die Zelldichte wird mit Puffer B auf 4 Millionen Zellen/ml eingestellt.

Je 0,4 ml Zellsuspension wird für 60 Minuten bei Raumtemperatur mit 10 pM ( $^{125}\text{I}$ -Bolton-Hunter-Substanz P) und steigenden Konzentrationen der Testsubstanz sowie Tris-Puffer (50 mM Tris, 0,1% BSA, pH 7,4) in einem Gesamtvolumen von 0,5 ml inkubiert. Die Inkubation wird durch Zentrifugation (5 Minuten bei  $15\,000 \times g$ ) beendet. Das Pellet wird mit je 1 ml eiskaltem Tris-Puffer (siehe oben) zweimal gewaschen und über Nacht bei Raumtemperatur getrocknet. Die gebundene Radioaktivität wird in einem  $\gamma$ -Counter ermittelt. Die Daten werden on-line erfaßt. Die Radioaktivität in Gegenwart von 10  $\mu\text{M}$  Physalämin im Inkubationsansatz wird als unspezifische Bindung definiert.

Die  $\text{IC}_{50}$ - und  $\text{K}_i$ -Werte (Inhibitorkonstante) werden mit einem WANG-Computerprogramm zur Auswertung untransformierter Bindungsdaten mit nichtlinearer iterativer Kurvenanpassung ermittelt.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

|  | Beispiel | $\text{IC}_{50}$ (nMol) |
|--|----------|-------------------------|
|  | 12.3     | 15                      |
|  | 12.0     | 35                      |
|  | 13.0     | 95                      |
|  | 12.1     | 40                      |
|  | 2.3      | 60                      |
|  | 1.3      | 30                      |
|  | 1.126    | 86                      |
|  | 2.2      | 70                      |
|  | 2.33     | 54                      |
|  | 2.8      | 39                      |
|  | 2.7      | 31                      |
|  | 2.6      | 30                      |
|  | 2.15     | 40                      |
|  | 2.13     | 30                      |
|  | 2.11     | 50                      |
|  | 2.37     | 80                      |
|  | 2.1      | 11                      |
|  | 1.1      | 2                       |
|  | 4.10     | 100                     |
|  | 9.11     | 2                       |
|  | 9.10     | 6,5                     |

b) Neurokinin  $\text{NK}_2$ -Rezeptor-Assay

Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 220–250 g werden durch Genickschlag getötet und dekapiert. Die Harnblasen werden entnommen, gereinigt, gewogen und in 10 Volumina Tris-Puffer (50 mM Tris, 100 mM NaCl, 5 mM KCl, pH 7,40) homogenisiert. Nach 20minütiger Zentrifugation bei  $48\,000 \times g$  und  $4^\circ\text{C}$  wird das Pellet in 10 Volumina Tris/KCl-Puffer (50 mM Tris, 10 mM EDTA, 300 mM KCl, pH 7,40) resuspendiert. Es wird 60 Minuten bei  $4^\circ\text{C}$  inkubiert und erneut für 20 Minuten bei  $48\,000 \times g$  zentrifugiert. Nach Resuspension in 50 mM Tris (pH 7,40) erfolgt ein weiterer Zentrifugationsschritt. Das endgültige Pellet wird in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 3 mM  $\text{MnCl}_2$ , 40  $\mu\text{g/ml}$  Bacitracin, 4  $\mu\text{g/ml}$  Leupeptin, 4  $\mu\text{g/ml}$  Chymostatin, 0,2 mg/ml Rinderserumalbumin, pH 7,40) 1 : 25 bezogen auf das Feuchtgewicht der Harnblasen resuspendiert.

Je 0,2 ml Homogenat werden für 90 Minuten bei  $21^\circ\text{C}$  mit 50 pM  $^{125}\text{I}$ -Bolton-Hunter-Neurokinin A (Amersham, Braunschweig, Germany) und steigenden Konzentrationen der Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von je 0,25 ml inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration der Ansätze durch mit 0,5% Rinderserumalbumin imprägnierte Glasfaser-Filtermatten beendet. Die Filter werden mit eiskaltem Puffer (50 mM Tris, 3 mM  $\text{MnCl}_2$ , pH 7,40) gewaschen. Die gebundene Radioaktivität wird in einem  $\gamma$ -Zähler ermittelt. Als unspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität von 1  $\mu\text{M}$  Neurokinin A im Inkubationsansatz definiert. Die Bindungsdaten werden mit einem nichtlinearen Kurvenanpassungsprogramm analysiert.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

| Beispiel | IC <sub>50</sub> (nMol) |
|----------|-------------------------|
|----------|-------------------------|

|      |     |
|------|-----|
| 2.20 | 400 |
| 2.1  | 900 |
| 2.37 | 400 |
| 2.31 | 600 |
| 2.6  | 400 |
| 1.5  | 610 |
| 2.33 | 490 |
| 18.0 | 800 |
| 11   | 800 |
| 15   | 800 |
| 1.32 | 630 |

5

10

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise bei einer Gabe von 20 mg/kg i.v. an jeweils 3 Mäusen bei den Verbindungen der Beispiele 2.1, 2.11, 2.13, 2.20, 2.30 und 2.37 keine Tiere gestorben waren.

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung von Krankheiten bei denen Tachykinin involviert ist, z. B. bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen wie Husten, Bronchitis, Asthma, usw., von entzündlichen und allergischen Erkrankungen der Augen wie Konjunktivitis, der Haut wie Kontaktdermatitis, atopische Dermatitis, des Darmes wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, der Gelenke wie chronische Polyarthrit, von Schmerzzuständen, der Migräne, der Arthritis und von Krankheiten des zentralen Nervensystems.

Für die Bekämpfung bzw. Verhütung der vorstehend erwähnten Krankheiten liegt die Dosis bei intravenöser Applikation zwischen 1 und 10 mg, bei peroraler Applikation zwischen 10 und 100 mg und bei inhalativer Applikation zwischen 1 und 10 mg bei jeweils 70 kg Körpergewicht, bei bis zu 4 Gaben pro Tag. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie PAF-Antagonisten, Leukotrien-Antagonisten, Histamin-Antagonisten oder Prostaglandin-Antagonisten zur Verstärkung der antientzündlichen und antiallergischen Wirkung von Neurokinin-Antagonisten, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele und die zugehörigen Reaktionsschemen sollen die Erfindung näher erläutern:

#### Vorbemerkungen

Bei der Dünnschichtchromatographie wurde immer Kieselgel 60 F<sub>254</sub> der Firma E. Merck, Darmstadt, (= DC) und als Laufmittel

1 = Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1

2 = Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1

3 = Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1

4 = Essigester/Cyclohexan = 9 : 1

5 = Methylenchlorid/Methanol = 9,5 : 0,5 und

6 = Essigester/Cyclohexan = 9 : 1 verwendet.

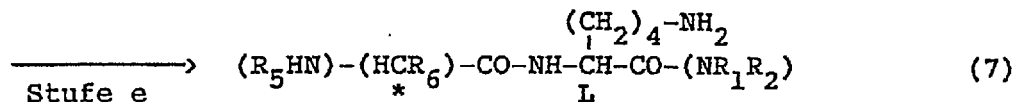
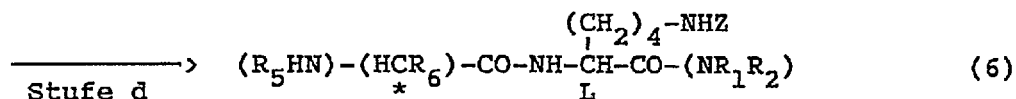
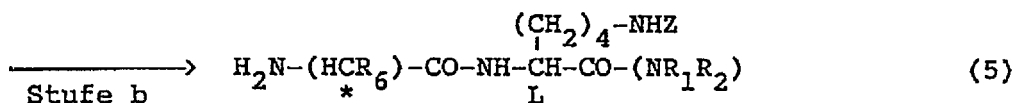
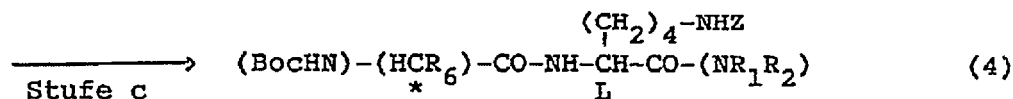
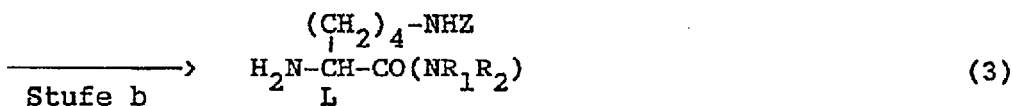
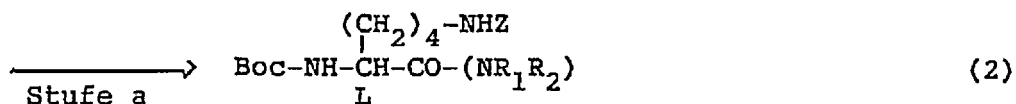
Z steht für Benzyloxycarbonyl,

Z<sub>1</sub> steht für Wasserstoff- oder Benzyloxycarbonyl und

Boc für tert.Butoxycarbonyl.

## Reaktionsschema der Beispiele 1 und 2

(-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = 4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazinyl, R<sub>5</sub> = 4-Phenylpiperazino-acetyl, R<sub>6</sub> = 4-Amino-3,5-dibrombenzyl und \* = D-Konfiguration)



## Beispiel 1

Herstellung der Verbindung (6)

a) Herstellung der Verbindung (2)

Zu einer Lösung von 11,5 g (0,03 Mol) der Verbindung (1) in 400 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei  $-15^{\circ}\text{C}$  unter Rühren 3,1 g (0,03 Mol) N-Methyl-morpholin und 4,1 g (0,03 Mol) Chlorameisensäureisobutylester und rührt weitere 15 Minuten bei  $-15^{\circ}\text{C}$ . Hiernach versetzt man mit 5,8 g (0,03 Mol) 1-(2-Methoxyphenyl)-piperazin und rührt weitere 2 Stunden bei  $-15^{\circ}\text{C}$ . Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,5molarer wäßriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei als Elutionsmittel Methylenchlorid verwendet wird, welches 2% bzw. 3% Methanol enthält. Nach Eindampfen der Eluate verbleiben 12,4 g (74% der Theorie) eines farblosen Öles.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,4 (DC, 1).

#### b) Herstellung der Verbindung (3)

12,4 g (0,022 Mol) der Verbindung (2) werden in 100 ml Methylenchlorid und 100 ml Trifluoressigsäure gelöst. Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt und der ölige Rückstand zwischen Methylenchlorid und gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die Methylenchlorid-Lösung wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt.

10,3 g Öl (100% der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,1 (DC, 1).

#### c) Herstellung der Verbindung (4)

Zu einer Lösung von 10 g (0,023 Mol) Boc-(4-Amino-3,5-dibrom)-D-Phe-OH in 800 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei  $-15^{\circ}\text{C}$  und unter Rühren 2,3 g (0,023 Mol) N-Methyl-morpholin und 3,1 g (0,023 Mol) Chlorameisensäureisobutylester und rührt weitere 15 Minuten bei  $-15^{\circ}\text{C}$ . Hiernach versetzt man mit 10,3 g (0,023 Mol) der Verbindung (3) und rührt weitere 2 Stunden bei  $-15^{\circ}\text{C}$ . Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,5molarer wäßriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei als Elutionsmittel Methylenchlorid verwendet wird, welches 2% bzw. 4% Methanol enthält. Nach Eindampfen der Eluate verbleiben 17,2 g (43,4% der Theorie) einer farblosen schaumigen Substanz.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,4 (DC, 1).

#### d) Herstellung der Verbindung (5)

17,2 g (0,02 Mol) der Verbindung (4) werden in 180 ml Methylenchlorid und 180 ml Trifluoressigsäure gelöst. Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt und der verbleibende Rückstand zwischen Methylenchlorid und gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die Methylenchlorid-Lösung wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Es verbleiben 15,0 g (98,5% der Theorie) einer schaumigen Substanz.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,4 (DC, 1).

#### e) Herstellung der Verbindung (6)

Zu einer Lösung von 0,5 g (0,0017 Mol) 2-(4-Phenyl-piperazino)-essigsäure-dihydrochlorid in einer Mischung aus 200 ml trockenem Tetrahydrofuran und 30 ml trockenem Dimethylformamid gibt man bei  $-15^{\circ}\text{C}$  und unter Rühren 0,52 g (0,005 Mol) N-Methyl-morpholin und 0,23 g (0,0017 Mol) Chlorameisensäureisobutylester und rührt weitere 15 Minuten bei  $-15^{\circ}\text{C}$ . Hiernach versetzt man mit 1,3 g (0,0017 Mol) der Verbindung (5) und rührt weitere 2 Stunden bei  $-15^{\circ}\text{C}$ . Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,5molarer wäßriger Kaliumhydrogensulfatlösung und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird aus Äther/Petroläther kristallisiert.

Ausbeute: 0,7 g (42,72% der Theorie),

Schmelzpunkt: sintern ab  $90^{\circ}\text{C}$ ,

R<sub>f</sub>-Wert = 0,5 (DC, 1),

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 975/977/979$ .

#### Beispiel 2

#### Herstellung der Verbindung (7)

0,7 g (0,0007 Mol) der Verbindung (6) werden in einer Mischung aus 7 ml einer 33%igen Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig, 4 ml Eisessig und 0,5 ml Anisol gelöst. Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird die Lösung auf Äther gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und bei  $50^{\circ}\text{C}$  unter Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,8 g (95,7% der Theorie) eines amorphen Tetrahydrobromids,

R<sub>f</sub>-Wert: 0,4 (DC, 3),



Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 841/843/845$ .

Die Verbindungen der Tabellen 1, 1a, 2, 2a, 3 und 4 werden analog den vorstehenden Beispielen 1 und 2 erhalten:

Tabelle 1 ( $X = O$ ,  $R_4 = H$  und  $R_6 = 4\text{-Amino-3,5-dibrombenzyl}$ )

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                        | $R_3$            | $R_5$                  |                                                   |
|---------------|---|-------------------------------------|------------------|------------------------|---------------------------------------------------|
| 1.1           | D | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | amorph<br>$(M+H)^+ = 920/922/924$                 |
| 2.1           | D | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Dihydrobromid, amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,6 (DC, 3) |
| 1.2           | L | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,5 (DC, 1)                |
| 2.2           | L | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Dihydrobromid, amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,4 (DC, 3) |
| 1.3           | D | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_3-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | amorph<br>$(M+H)^+ = 905/907/909$                 |
| 2.3           | D | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_3-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Dihydrobromid, Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,2 (DC, 1) |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                        | $R_3$            | $R_5$                                              |                                                                                 |
|---------------|---|-------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 1.4           | D | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-[4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino]-<br>acetyl- | amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,6 (DC, 1)                                              |
| 2.4           | D | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-[4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino]-<br>acetyl- | Dihydrobromid, amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,4 (DC, 3)                               |
| 1.5           | D | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-[4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino]-<br>acetyl-       | Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,6 (DC, 1)<br>$(M+H)^+ = 976/978/980$                   |
| 2.5           | D | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-[4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino]-<br>acetyl-       | Tetrahydrobromid, amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,4 (DC, 3)<br>$(M+H)^+ = 842/844/846$ |
| 1.6           | D | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-(4-Biphenyl)-<br>acetyl-                         | Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,6 (DC, 1)                                              |

65 80 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                        | $R_3$            | $R_5$                            |                                                    |
|---------------|---|-------------------------------------|------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------|
| 2.6           | D | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-(4-Biphenyl)-<br>acetyl-       | Dihydrobromid, amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,5 (DC, 3)  |
| 1.7           | D | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-(4-Chlorphenyl)-<br>acetyl-    | Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,6 (DC, 1)                 |
| 2.7           | D | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-(4-Chlorphenyl)-<br>acetyl-    | Dihydrobromid, amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,5 (DC, 3)  |
| 1.8           | D | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-(4-Methoxy-<br>phenyl)-acetyl- | Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,6 (DC, 1)                 |
| 2.8           | D | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-(4-Methoxy-<br>phenyl)-acetyl- | Dihydrobromid, amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,4 (DC, 3)  |
| 1.9           | D | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-Phenyl-<br>acetyl-             | Schmelzpunkt: ab 185°C<br>$R_f$ -Wert: 0,6 (DC, 1) |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1 R_2)$                       | $R_3$            | $R_5$                      |                                                   |
|---------------|---|-------------------------------------|------------------|----------------------------|---------------------------------------------------|
| 2.9           | D | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-Phenyl-<br>acetyl-       | Dihydrobromid, amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,5 (DC, 3) |
| 1.10          | D | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-(4-Pyridyl)-<br>acetyl-  | Schaum<br>$(M+H)^+ = 976/978/980$                 |
| 2.10          | D | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-(4-Pyridyl)-<br>acetyl-  | Trihydrobromid, amorph<br>$(M+H)^+ = 842/844/846$ |
| 1.11          | D | 4-(2-Hydroxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl-     | Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,4 (DC, 1)                |
| 2.11          | D | 4-(2-Hydroxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl-     | Trihydrobromid, amorph<br>$(M+H)^+ = 771/773/775$ |
| 1.12          | D | 4-(2-Hydroxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Cyclohexyl-<br>butanoyl- | Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,6 (DC, 1)                |

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                        | $R_3$            | $R_5$                              |                                                                             |
|---------------|---|-------------------------------------|------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 2.12          | D | 4-(2-Hydroxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Cyclohexyl-<br>butanoyl-         | Dihydrobromid<br>Schmelzpunkt: ab 155°C<br>(M+H) <sup>+</sup> = 777/779/781 |
| 1.13          | D | 4-(2-Hydroxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-(2-Methoxyph-<br>enyl)-butanoyl- | Schaum<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)                                 |
| 2.13          | D | 4-(2-Hydroxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-(2-Methoxyph-<br>enyl)-butanoyl- | Dihydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 801/803/805                   |
| 1.14          | D | 4-(2-Hydroxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Biphenyl-<br>carbonyl-           | Schaum<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,6 (DC, 1)                                 |
| 2.14          | D | 4-(2-Hydroxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Biphenyl-<br>carbonyl-           | Dihydrobromid, amorph<br>Schmelzpunkt: ab 110°C                             |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                        | $R_3$            | $R_5$                                  |                                                   |
|---------------|---|-------------------------------------|------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 1.15          | D | 4-(2-Hydroxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-(4-Biphenyl)-<br>acetyl-             | Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,6 (DC, 1)                |
| 2.15          | D | 4-(2-Hydroxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-(4-Biphenyl)-<br>acetyl-             | Dihydrobromid<br>Schmelzpunkt: 145-150°C          |
| 1.16          | D | 4-(2-Hydroxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-(2-Pyridyl)-<br>butanoyl-            | $R_f$ -Wert: 0,4 (DC, 1)                          |
| 2.16          | D | 4-(2-Hydroxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-(2-Pyridyl)-<br>butanoyl-            | Trihydrobromid, amorph<br>$(M+H)^+ = 772/774/776$ |
| 1.17          | D | 4-(2-Hydroxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-[(4-Phenyl)-pi-<br>perazino]-acetyl- | Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,4 (DC, 1)                |
| 2.17          | D | 4-(2-Hydroxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-[(4-Phenyl)-pi-<br>perazino]-acetyl- | Dihydrobromid, amorph<br>$(M+H)^+ = 827/829/831$  |

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                        | $R_3$            | $R_5$                                        |                                                      |
|---------------|---|-------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 1.18          | D | 4-(2-Hydroxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-[4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino]-<br>acetyl- | Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,4 (DC, 1)                   |
| 2.18          | D | 4-(2-Hydroxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-[4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino]-<br>acetyl- | Tetrahydrobromid, amorph<br>$(M+H)^+ = 828/830/832$  |
| 1.19          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-       | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl-                      | Schmelzpunkt: 155-157°C                              |
| 2.19          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-       | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl-                      | Tetrahydrobromid, amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,4 (DC, 3) |
| 1.20          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-       | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl-                       | amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,4 (DC, 4)                   |

| Bei-<br>spiel | * | -N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ) | R <sub>3</sub>                                    | R <sub>5</sub>                |                                                             |
|---------------|---|------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 2.20          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> | 4-Phenyl-<br>butanoyl-        | amorph<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,6 (DC, 3)                 |
| 1.21          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ             | 2-Phenylacetyl-               | amorph<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)                 |
| 2.21          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> | 2-Phenylacetyl-               | Dihydrobromid, amorph<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 3)  |
| 1.23          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ             | 2-(4-Chlorphenyl)-<br>acetyl- | Schaum<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)                 |
| 2.23          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> | 2-(4-Chlorphenyl)-<br>acetyl- | Trihydrobromid, amorph<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,4 (DC, 3) |
| 1.24          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ             | 2-(4-Biphenyl)-<br>acetyl-    | Schaum<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)                 |



| Bei-<br>spiel | * | -N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ) | R <sub>3</sub>                                    | R <sub>5</sub>                      |                                                             |
|---------------|---|------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 2.24          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> | 2-(4-Biphenyl)-<br>acetyl-          | Trihydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 804/806/808  |
| 1.25          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> | 4-(2-Pyridyl)-<br>butanoyl-         | Schaum<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)                 |
| 2.25          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> | 4-(2-Pyridyl)-<br>butanoyl-         | Trihydrobromid, amorph<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,3 (DC, 3) |
| 1.26          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> | 2-(4-Methoxy-<br>phenyl)-acetyl-    | Schmelzpunkt: 190-200°C                                     |
| 2.26          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> | 2-(4-Methoxy-<br>phenyl)-acetyl-    | Trihydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 758/760/762  |
| 1.27          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> | 3-(4-Methoxy-<br>phenyl)-propionyl- | Schaum<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)                 |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                  | $R_3$            | $R_5$                               |                                                                                        |
|---------------|---|-------------------------------|------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.27          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-(4-Methoxy-<br>phenyl)-propionyl- | Tetrahydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 772/774/776                           |
| 1.28          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-(4-Methoxy-<br>phenyl)-butanoyl-  | Schaum                                                                                 |
| 2.28          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-(4-Methoxy-<br>phenyl)-butanoyl-  | Trihydrobromid, amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,5 (DC, 1)<br>(M+H) <sup>+</sup> = 786/788/790 |
| 1.29          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-(2-Methoxy-<br>phenyl)-propionyl- | Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,5 (DC, 1)                                                     |
| 2.29          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-(2-Methoxy-<br>phenyl)-propionyl- | Tetrahydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 772/774/776                           |
| 1.30          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-(2-Methoxy-<br>phenyl)-butanoyl-  | Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,4 (DC, 1)                                                     |

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                  | $R_3$            | $R_5$                                        |                                                              |
|---------------|---|-------------------------------|------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 2.30          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-(2-Methoxy-<br>phenyl)-butanoyl-           | Trihydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 786/788/790   |
| 1.31          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Benzoylpro-<br>pionyl-                     | Schaum<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,4 (DC, 1)                  |
| 2.31          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Benzoylpro-<br>pionyl-                     | Tetrahydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 720/727/774 |
| 1.32          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-[4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino]-<br>acetyl- | Schaum<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)                  |
| 2.32          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-[4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino]-<br>acetyl- | Tetrahydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 813/815/817 |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                    | $R_3$            | $R_5$                                              |                                                     |
|---------------|---|---------------------------------|------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1.33          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-   | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-[4-(2-Methoxyph-<br>nyl)-piperazino]-<br>acetyl- | Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,5 (DC, 1)                  |
| 2.33          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-   | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 2-[4-(2-Methoxyph-<br>nyl)-piperazino]-<br>acetyl- | Tetrahydrobromid, amorph<br>$(M+H)^+ = 842/844/846$ |
| 1.34          | D | 4-(4-Pyridyl)-<br>piperazino-   | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl-                             | Schmelzpunkt: 90°C (sintern)                        |
| 2.34          | D | 4-(4-Pyridyl)-<br>piperazino-   | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl-                             | amorph<br>$(M+H)^+ = 890/892/894$                   |
| 1.35          | D | 4-(2-Pyrimidyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl-                             | Schmelzpunkt: 158-160°C                             |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                        | $R_3$            | $R_5$                  |                                                                                   |
|---------------|---|-------------------------------------|------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 2.35          | D | 4-(2-Pyrimidyl)-<br>piperazino-     | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt des Hydro-<br>bromids: 100-103°C<br>(M+H) <sup>+</sup> = 757/759/761 |
| 1.36          | D | 4-(2-Pyrazinyl)-<br>piperazino-     | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,5 (DC, 1)                                                |
| 2.36          | D | 4-(2-Pyrazinyl)-<br>piperazino-     | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt des Hydro-<br>bromids: 90-92°C<br>(M+H) <sup>+</sup> = 757/759/761   |
| 1.37          | D | 4-(3-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,6 (DC, 1)                                                |
| 2.37          | D | 4-(3-Methoxyphenyl)-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Dihydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 785/787/789                         |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$             | $R_3$            | $R_5$                   |                                                                                 |
|---------------|---|--------------------------|------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 1.38          | D | 4-Phenyl-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl-  | Schmelzpunkt: 170-175°C                                                         |
| 2.38          | D | 4-Phenyl-<br>piperazino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl-  | Schmelzpunkt des<br>Dihydrobromids: ab 70°C<br>(M+H) <sup>+</sup> = 755/757/759 |
| 1.39          | L | Amino-                   | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Schmelzpunkt: 206-208°C                                                         |
| 2.39          | L | Amino-                   | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Schmelzpunkt des<br>Hydrochlorids: 220-224°C                                    |
| 1.40          | D | Amino-                   | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Schmelzpunkt: 150-153°C                                                         |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$  | $R_3$            | $R_5$                   |                                                   |
|---------------|---|---------------|------------------|-------------------------|---------------------------------------------------|
| 2.40          | D | Amino-        | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Hydrochlorid, amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,5 (DC, 1)  |
| 1.41          | L | Ethylamino-   | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,8 (DC, 3)                |
| 2.41          | L | Ethylamino-   | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 235-238°C (zers.) |
| 1.42          | D | Ethylamino-   | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Schmelzpunkt: 245-248°C                           |
| 2.42          | D | Ethylamino-   | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 268-274°C         |
| 1.43          | L | Diethylamino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Schmelzpunkt: 117-119°C                           |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$             | $R_3$            | $R_5$                   |                                                  |
|---------------|---|--------------------------|------------------|-------------------------|--------------------------------------------------|
| 2.43          | L | Diethylamino-            | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Hydrochlorid, amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,2 (DC, 1) |
| 1.44          | D | Diethylamino-            | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Schmelzpunkt: 115-118°C                          |
| 2.44          | D | Diethylamino-            | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Hydrochlorid, amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,2 (DC, 1) |
| 1.45          | L | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Schmelzpunkt: 235-238°C                          |
| 2.45          | L | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Schmelzpunkt des Hydro-<br>chlorids: 240-243°C   |
| 1.46          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Schmelzpunkt: 232-234°C                          |



| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$             | $R_3$            | $R_5$                   |                                                                         |
|---------------|---|--------------------------|------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 2.46          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Hydrochlord, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 700/702/704                 |
| 1.47          | L | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl-  | amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,4 (DC, 1)                                      |
| 2.47          | L | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl-  | Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,2 (DC, 2)                                      |
| 1.48          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl-  | Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,7 (DC, 2)                                      |
| 2.48          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl-  | Schmelzpunkt des Hydro-<br>bromids: 65-67°C<br>$R_f$ -Wert: 0,2 (DC, 2) |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$             | $R_3$            | $R_5$                      |                                                                           |
|---------------|---|--------------------------|------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 1.50          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl-     | Schmelzpunkt: 205-207°C                                                   |
| 2.50          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl-     | Schmelzpunkt des Hydro-<br>chlorids: ab 235°C<br>$R_f$ -Wert: 0,3 (DC, 3) |
| 1.51          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Cyclohexyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 205-207°C                                                   |
| 2.51          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Cyclohexyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt des Hydro-<br>bromids: 225-228°C                             |
| 1.52          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | Phenylacetyl-              | Schmelzpunkt: 225-230°C                                                   |
| 2.52          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | Phenylacetyl-              | Schmelzpunkt des Hydro-<br>chlorids: 230-235°C                            |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$             | $R_3$            | $R_5$                       |                                                         |
|---------------|---|--------------------------|------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1.53          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | n-Pentanoyl-                | Schmelzpunkt: 232-238°C                                 |
| 2.53          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | n-Pentanoyl-                | Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 652/654/656 |
| 1.54          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | n-Decanoyl-                 | Schaum<br>R <sub>F</sub> -Wert: 0,6 (DC, 1)             |
| 2.54          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | n-Decanoyl-                 | Hydrobromid<br>(M+H) <sup>+</sup> = 722/724/726         |
| 1.55          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 5-Cyclohexyl-<br>pentanoyl- | Schmelzpunkt: 118-120°C                                 |
| 2.55          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 5-Cyclohexyl-<br>pentanoyl- | Schmelzpunkt des Hydro-<br>bromids: 205-208°C           |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$             | $R_3$            | $R_5$                               |                                                                                    |
|---------------|---|--------------------------|------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.56          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Piperidino-<br>propionyl-         | Schmelzpunkt: 135-137°C                                                            |
| 2.56          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Piperidino-<br>propionyl-         | Schmelzpunkt des Di-<br>hydrobromids: ab 108°C<br>(M+H) <sup>+</sup> = 707/709/711 |
| 1.57          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-(4-Methoxyph-<br>enyl)-butanoyl-  | Schaum<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,6 (DC, 1)                                        |
| 2.57          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-(4-Methoxyph-<br>enyl)-butanoyl-  | Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 744/746/748                            |
| 1.58          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-(2-Methoxyph-<br>enyl)-propionyl- | Schaum<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)                                        |

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                       | $R_3$            | $R_5$                                                                                         |
|---------------|---|------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.58          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino-           | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-(2-Methoxyphenyl)-<br>propionyl-<br>Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 730/732/734 |
| 1.59          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino-           | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>butanoyl-<br>Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,5 (DC, 1)                       |
| 2.59          | D | 2-Phenylethyl-<br>amino-           | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-(2-Methoxyphenyl)-<br>butanoyl-<br>Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 744/746/748  |
| 1.60          | L | N-(2-Phenylethyl)-<br>methylanino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl-<br>Schmelzpunkt: 130-134°C                                            |
| 2.60          | L | N-(2-Phenylethyl)-<br>methylanino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl-<br>Hydrochlorid<br>(M+H) <sup>+</sup> = 714/716/718                   |
| 1.61          | D | N-(2-Phenylethyl)-<br>methylanino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl-<br>Schmelzpunkt: 155-158°C                                            |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                        | $R_3$            | $R_5$                   |                                                          |
|---------------|---|-------------------------------------|------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------|
| 2.61          | D | N-(2-Phenylethyl)-<br>methyldamino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 714/716/718               |
| 1.62          | D | N-(2-Phenylethyl)-<br>methyldamino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl-  | amorph<br>$R_F$ -Wert: 0,5 (DC, 4)                       |
| 2.62          | D | N-(2-Phenylethyl)-<br>methyldamino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl-  | amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 728/730/732               |
| 1.63          | D | N-(2-Phenylethyl)-<br>ethyldamino-  | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | amorph<br>$R_F$ -Wert: 0,5 (DC, 1)                       |
| 2.63          | D | N-(2-Phenylethyl)-<br>ethyldamino-  | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Hydrochlorid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 728/730/732 |
| 1.64          | D | N-(2-Phenylethyl)-<br>propyldamino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | amorph<br>$R_F$ -Wert: 0,3 (DC, 1)                       |

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                       | $R_3$            | $R_5$                   |                                                          |
|---------------|---|------------------------------------|------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------|
| 2.64          | D | N-(2-Phenylethyl)-<br>propylamino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Hydrochlorid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 743/745/747 |
| 1.65          | D | Benzylamino-                       | $-(CH_2)_4-NHZ$  | 3-Phenyl-<br>propionyl- | amorph<br>$R_F$ -Wert: 0,3 (DC, 1)                       |
| 2.65          | D | Benzylamino-                       | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Hydrochlorid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 685/687/689 |
| 1.66          | D | N-Benzyl-methyl-<br>amino-         | $-(CH_2)_4-NHZ$  | 3-Phenyl-<br>propionyl- | amorph<br>$R_F$ -Wert: 0,6 (DC, 1)                       |
| 2.66          | D | N-Benzyl-methyl-<br>amino-         | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Hydrochlorid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 712/714/716 |
| 1.67          | D | 3-Phenyl-propyl-<br>amino-         | $-(CH_2)_4-NHZ$  | 3-Phenyl-<br>propionyl- | amorph<br>$R_F$ -Wert: 0,4 (DC, 1)                       |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                          | $R_3$            | $R_5$                   |                                                          |
|---------------|---|---------------------------------------|------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------|
| 2.67          | D | 3-Phenyl-propyl-<br>amino-            | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Hydrochlorid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 714/716/718 |
| 1.68          | D | N-(3-Phenyl-pro-<br>pyl)-methylamino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,5 (DC, 1)                       |
| 2.68          | D | N-(3-Phenyl-pro-<br>pyl)-methylamino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Hydrochlorid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 728/730/732 |
| 1.69          | D | N-(3-Phenyl-pro-<br>pyl)-ethylamino-  | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,5 (DC, 1)                       |
| 2.69          | D | N-(3-Phenyl-pro-<br>pyl)-ethylamino-  | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Hydrochlorid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 728/730/732 |
| 1.70          | D | 2-Cyclohexyl-<br>ethylamino-          | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl-  | amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,7 (DC, 1)                       |



| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                  | $R_3$            | $R_5$                  |                                                |
|---------------|---|-------------------------------|------------------|------------------------|------------------------------------------------|
| 2.70          | D | 2-Cyclohexyl-ethylamino-      | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | amorph<br>$R_F$ -Wert: 0,3 (DC, 3)             |
| 1.71          | D | 4-Phenyl-<br>butylamino-      | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schaum<br>$R_F$ -Wert: 0,5 (DC, 2)             |
| 2.71          | D | 4-Phenyl-<br>butylamino-      | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Hydrobromid, Schaum<br>$(M+H)^+ = 742/744/746$ |
| 1.72          | D | 2-(2-Pyridyl)-<br>ethylamino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 187-190°C                        |
| 2.72          | D | 2-(2-Pyridyl)-<br>ethylamino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 165-169°C                        |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                                             | $R_3$            | $R_5$                  |                                                         |
|---------------|---|----------------------------------------------------------|------------------|------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1.73          | D | N-[2-(4-Pyridyl-<br>methylanino)-ethyl]-<br>methylanino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 892/894/896              |
| 2.73          | D | N-[2-(4-Pyridyl-<br>methylanino)-ethyl]-<br>methylanino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 798/800/802              |
| 1.74          | D | 3-Aminocarbonyl-<br>propyl-amino-                        | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 210-212°C                                 |
| 2.74          | D | 3-Aminocarbonyl-<br>propyl-amino-                        | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Hydrobromid, Schaum<br>(M+H) <sup>+</sup> = 695/697/699 |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                                   | $R_3$            | $R_5$                  |                                                             |
|---------------|---|------------------------------------------------|------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 1.75          | D | 4-Aminocarbonyl-<br>butyl-amino-               | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 195-197°C                                     |
| 2.75          | D | 4-Aminocarbonyl-<br>butyl-amino-               | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Hydrobromid, Schaum<br>(M+H) <sup>+</sup> = 709/711/713     |
| 1.76          | D | 2-(Diethylamino-<br>carbonyl)-ethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: ab 135°C<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,7 (DC, 1) |
| 2.76          | D | 2-(Diethylamino-<br>carbonyl)-ethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 723/725/727     |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                                           | $R_3$            | $R_5$                  |                                                           |
|---------------|---|--------------------------------------------------------|------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 1.77          | D | 2-Diethylamino-ethyl-amino-                            | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 105-110°C                                   |
| 2.77          | D | 2-Diethylamino-ethyl-amino-                            | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Dihydrobromid, Schaum<br>(M+H) <sup>+</sup> = 709/711/713 |
| 1.78          | D | 4-Aminocarbonyl-<br>2-(4-chlorphenyl)-<br>butyl-amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 197-200°C                                   |
| 2.78          | D | 4-Aminocarbonyl-<br>2-(4-chlorphenyl)-<br>butyl-amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 806/808/810   |
| 1.79          | D | 4-Pyridylamino-                                        | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,5 (DC, 1)                        |

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$               | $R_3$            | $R_5$                  |                                                           |
|---------------|---|----------------------------|------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 2.79          | D | 4-Pyridylamino-            | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Dihydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 687/689/691 |
| 1.80          | D | 3-Pyridylamino-            | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 210-215°C                                   |
| 2.80          | D | 3-Pyridylamino-            | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Dihydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 687/689/691 |
| 1.81          | D | Anilino-                   | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 206-215°C                                   |
| 2.81          | D | Anilino-                   | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt des Hydro-<br>bromids: 192-196°C             |
| 1.82          | D | 4-Methoxyphenyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 225-228°C                                   |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$               | $R_3$            | $R_5$                  |                                                         |
|---------------|---|----------------------------|------------------|------------------------|---------------------------------------------------------|
| 2.82          | D | 4-Methoxyphenyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 716/718/720 |
| 1.83          | D | 2-Methoxyphenyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 192-195°C                                 |
| 2.83          | D | 2-Methoxyphenyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 716/718/720 |
| 1.84          | D | 3-Methoxyphenyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 188-190°C                                 |
| 2.84          | D | 3-Methoxyphenyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 716/718/720 |
| 1.85          | D | Benzylamino-               | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 194-199°C                                 |

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                   | $R_3$            | $R_5$                  |                                                     |
|---------------|---|--------------------------------|------------------|------------------------|-----------------------------------------------------|
| 2.85          | D | Benzylamino-                   | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt des Hydro-<br>bromids: 125-128°C       |
| 1.86          | D | 2-Methoxybenzyl-<br>amino-     | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 208-216°C<br>$R_f$ -Wert: 0,7 (DC, 1) |
| 2.86          | D | 2-Methoxybenzyl-<br>amino-     | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Hydrobromid, amorph<br>$(M+H)^+ = 730/732/734$      |
| 1.87          | D | 3-Methoxybenzyl-<br>amino-     | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 193-198°C                             |
| 2.87          | D | 3-Methoxybenzyl-<br>amino-     | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt des Hydro-<br>bromids: 168-170°C       |
| 1.88          | D | 2,3-Dimethoxy-<br>benzylamino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 192-198°C                             |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                   | $R_3$            | $R_5$                  |                                                         |
|---------------|---|--------------------------------|------------------|------------------------|---------------------------------------------------------|
| 2.88          | D | 2,3-Dimethoxy-<br>benzylamino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 760/762/764 |
| 1.89          | D | 4-Hydroxyphenyl-<br>amino-     | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 210-212°C                                 |
| 2.89          | D | 4-Hydroxyphenyl-<br>amino-     | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 702/704/706 |
| 1.90          | D | 3-Hydroxyphenyl-<br>amino-     | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 208-210°C                                 |
| 2.90          | D | 3-Hydroxyphenyl-<br>amino-     | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 702/704/706 |
| 1.91          | D | 2-Hydroxyphenyl-<br>amino-     | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 168-170°C                                 |



| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                             | $R_3$            | $R_5$                  |                                                         |
|---------------|---|------------------------------------------|------------------|------------------------|---------------------------------------------------------|
| 2.91          | D | 2-Hydroxyphenyl-<br>amino-               | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 702/704/706 |
| 1.92          | D | 2-(2-Methoxyphenyl)-<br>ethylamino-      | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | amorph                                                  |
| 2.92          | D | 2-(2-Methoxyphenyl)-<br>ethylamino-      | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 744/746/748 |
| 1.93          | D | 2-(3,4-Dimethoxyphe-<br>nyl)-ethylamino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 197-200°C                                 |
| 2.93          | D | 2-(3,4-Dimethoxyphe-<br>nyl)-ethylamino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 774/776/778 |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                                                | $R_3$            | $R_5$                  |                                                     |
|---------------|---|-------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1.94          | D | N-(2-Phenylethyl)-<br>N-(3-aminocarbonyl-<br>propyl)-amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 187-200°C<br>$R_f$ -Wert: 0,6 (DC, 1) |
| 2.94          | D | N-(2-Phenylethyl)-<br>N-(3-aminocarbonyl-<br>propyl)-amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Hydrobromid, amorph<br>$(M+H)^+ = 799/801/803$      |
| 1.95          | D | N-(2-Phenylethyl)-<br>N-(4-aminocarbonyl-<br>butyl)-amino-  | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | amorph<br>$(M+H)^+ = 947/951/953$                   |
| 2.95          | D | N-(2-Phenylethyl)-<br>N-(4-aminocarbonyl-<br>butyl)-amino-  | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Hydrobromid, amorph<br>$(M+H)^+ = 813/815/817$      |
| 1.96          | D | 2-Phenylethylamino-                                         | $-(CH_2)_3-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Schmelzpunkt: 210-215°C                             |

65 50 55 60 65 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                       | $R_3$            | $R_5$                    |                                                    |
|---------------|---|------------------------------------|------------------|--------------------------|----------------------------------------------------|
| 2.96          | D | 2-Phenylethylamino-                | $-(CH_2)_3-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl-   | Schmelzpunkt des Hydro-<br>bromids: 233-235°C      |
| 1.97          | D | N-(2-Phenylethyl)-<br>methylanino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | Benzoyl-                 | amorph<br>$M^+ = 820/822/824$                      |
| 2.97          | D | N-(2-Phenylethyl)-<br>methylanino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | Benzoyl-                 | amorph<br>$M^+ = 686/688/690$                      |
| 1.98          | D | N-(2-Phenylethyl)-<br>methylanino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Biphenyl-<br>carbonyl- | amorph<br>$M^+ = 896/898/900$                      |
| 2.98          | D | N-(2-Phenylethyl)-<br>methylanino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Biphenyl-<br>carbonyl- | Schmelzpunkt: 184-187°C                            |
| 1.99          | D | N-(2-Phenylethyl)-<br>methylanino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | Naphthyl-2-<br>carbonyl- | Schmelzpunkt: 144-146°C<br>$(M+H)^+ = 870/872/874$ |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1 R_2)$                      | $R_3$            | $R_5$                                                                             |
|---------------|---|------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 2.99          | D | N-(2-Phenylethyl)-<br>methylanino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | Naphthyl-2-<br>carbonyl-<br>amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 776/778/800            |
| 1.100         | D | L-Phe-OEt                          | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl-<br>amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,8 (DC, 6)                      |
| 2.100         | D | L-Phe-OEt                          | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 4-Phenyl-<br>butanoyl-<br>Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 786/788/790 |

Tabelle 1a (X = O,  $R_4 = CH_3$  und  $R_6 = 4$ -Amino-3,5-dibrombenzyl)

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1 R_2)$            | $R_3$            | $R_5$                                                                               |
|---------------|---|--------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.49          | L | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl-<br>amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,5 (DC, 1)                       |
| 2.49          | L | 2-Phenylethyl-<br>amino- | $-(CH_2)_4-NH_2$ | 3-Phenyl-<br>propionyl-<br>Hydrochlorid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 714/716/718 |

Tabelle 2 ( $X = O, R_3 = -(CH_2)_4-NHZ$ ,  $1$  und  $R_4 = H$ )

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$             | $R_5$                  | $R_6$                    | $Z_1$                                                |
|---------------|---|--------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------|
| 1.101         | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | 2-Methyl-pro-<br>propyl- | Z Schmelzpunkt: ab 223°C<br>$R_f$ -Wert: 0,4 (DC, 2) |
| 2.101         | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | 2-Methyl-pro-<br>propyl- | H Schmelzpunkt des Hydro-<br>bromids: 148-150°C      |
| 1.102         | L | 2-Phenylethyl-<br>amino- | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Phenyl-                  | Z $R_f$ -Wert: 0,6 (DC, 2)                           |
| 2.102         | L | 2-Phenylethyl-<br>amino- | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Phenyl-                  | H Schmelzpunkt des Hydro-<br>bromids: 195-197°C      |
| 1.103         | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Phenyl-                  | Z Schmelzpunkt: 213-215°C                            |
| 2.103         | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | 4-Phenyl-<br>butanoyl- | Phenyl-                  | H Schmelzpunkt des Hydro-<br>bromids: 220-222°C      |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1 R_2)$            | $R_5$                       | $R_6$   | $Z_1$                                                             |
|---------------|---|--------------------------|-----------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------|
| 1.104         | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | 4-Phenyl-<br>butanoyl-      | Benzyl- | Z Schmelzpunkt: ab 224°C<br>$R_f$ -Wert: 0,4 (DC, 2)              |
| 2.104         | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | 4-Phenyl-<br>butanoyl-      | Benzyl- | H Schmelzpunkt des Hydro-<br>bromids: ab 105°C<br>$(M+H)^+ = 543$ |
| 1.106         | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | 4-Cyclohex-<br>yl-butanoyl- | Benzyl- | Z Schmelzpunkt: 120-125°C                                         |
| 2.106         | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | 4-Cyclohex-<br>yl-butanoyl- | Benzyl- | H Schmelzpunkt des Hydro-<br>bromids: 172-175°C                   |
| 1.107         | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | Isobutoxy-<br>carbonyl-     | Benzyl- | Z Schmelzpunkt: 168-170°C                                         |

65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$             | $R_5$                   | $R_6$                 | $Z_1$ |                                                 |
|---------------|---|--------------------------|-------------------------|-----------------------|-------|-------------------------------------------------|
| 2.107         | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | Isobutoxy-<br>carbonyl- | Benzyl-               | H     | Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 497 |
| 1.108         | L | 2-Phenylethyl-<br>amino- | 4-Phenyl-<br>butanoyl-  | 2-Phenyl-<br>ethyl-   | Z     | Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,7 (DC, 2)              |
| 2.108         | L | 2-Phenylethyl-<br>amino- | 4-Phenyl-<br>butanoyl-  | 2-Phenyl-<br>ethyl-   | H     | Schmelzpunkt des Hydro-<br>bromids: 195-197°C   |
| 1.109         | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | 4-Phenyl-<br>butanoyl-  | 2-Phenyl-<br>ethyl-   | Z     | Schmelzpunkt: 175-178°C                         |
| 2.109         | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | 4-Phenyl-<br>butanoyl-  | 2-Phenyl-<br>ethyl-   | H     | Schmelzpunkt des Hydro-<br>bromids: 173-175°C   |
| 1.110         | D | 2-Phenylethyl-<br>amino- | 4-Phenyl-<br>butanoyl-  | 4-Methoxy-<br>benzyl- | Z     | amorph<br>$R_f$ -Wert: 0,5 (DC, 1)              |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                  | $R_5$                                    | $R_6$                 | $Z_1$                                                |
|---------------|---|-------------------------------|------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------|
| 2.110         | D | 2-Phenylethyl-<br>amino-      | 4-Phenyl-<br>butanoyl-                   | 4-Methoxy-<br>benzyl- | H<br>Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 573 |
| 1.111         | D | 2-Phenylethyl-<br>amino-      | 3-(2-Meth-<br>oxy-phenyl)-<br>propionyl- | 4-Methoxy-<br>benzyl- | Z<br>Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,5 (DC, 1)              |
| 2.111         | D | 2-Phenylethyl-<br>amino-      | 3-(2-Meth-<br>oxy-phenyl)-<br>propionyl- | 4-Methoxy-<br>benzyl- | H<br>Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 589 |
| 1.112         | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino- | 3-Phenyl-<br>propionyl-                  | 4-Methoxy-<br>benzyl- | Z<br>amorph<br>(M+) <sup>+</sup> = 937               |



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                  | $R_5$                   | $R_6$                     | $Z_1$                                                |
|---------------|---|-------------------------------|-------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------|
| 2.112         | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino- | 3-Phenyl-<br>propionyl- | 4-Methoxy-<br>benzyl-     | H Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 631    |
| 1.113         | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino- | 4-Phenyl-<br>butanoyl-  | 4-Methoxy-<br>benzyl-     | Z Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,3 (DC, 1)                 |
| 2.113         | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino- | 4-Phenyl-<br>butanoyl-  | 4-Methoxy-<br>benzyl-     | H Trihydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 615 |
| 1.114         | L | 2-Phenyl-<br>ethyl-amino-     | 4-Phenyl-<br>butanoyl-  | 3,4-Dimethoxy-<br>benzyl- | Z Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,5 (DC, 1)                 |
| 2.114         | L | 2-Phenyl-<br>ethyl-amino-     | 4-Phenyl-<br>butanoyl-  | 3,4-Dimethoxy-<br>benzyl- | H Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 603    |

| Bei-<br>spiel | * | -N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ) | R <sub>5</sub>                           | R <sub>6</sub>            | Z <sub>1</sub>                                          |
|---------------|---|------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1.115         | L | 2-Phenyl-<br>ethyl-amino-          | 2-(2-Meth-<br>oxy-phenyl)-<br>propionyl- | 3,4-Dimethoxy-<br>benzyl- | Z<br>Schaum<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)        |
| 2.115         | L | 2-Phenyl-<br>ethyl-amino-          | 2-(2-Meth-<br>oxy-phenyl)-<br>propionyl- | 3,4-Dimethoxy-<br>benzyl- | H<br>Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 619    |
| 1.116         | L | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-      | 2-(2-Meth-<br>oxy-phenyl)-<br>propionyl- | 3,4-Dimethoxy-<br>benzyl- | Z<br>Schaum<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,4 (DC, 1)        |
| 2.116         | L | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-      | 2-(2-Meth-<br>oxy-phenyl)-<br>propionyl- | 3,4-Dimethoxy-<br>benzyl- | H<br>Trihydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 661 |

65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5

| Bei-<br>spiel | * | -N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ) | R <sub>5</sub>          | R <sub>6</sub>                       | Z <sub>1</sub>                                               |
|---------------|---|------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 1.117         | L | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-      | 3-Phenyl-<br>propionyl- | 3,4-Dimethoxy-<br>benzyl-            | Z<br>Schaum<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)             |
| 2.117         | L | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino-      | 3-Phenyl-<br>propionyl- | 3,4-Dimethoxy-<br>benzyl-            | H<br>Trihydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 645      |
| 1.118         | D | 4-Phenyl-<br>butyl-amino-          | 3-Phenyl-<br>propionyl- | 3,5-Dibrom-<br>4-hydroxy-<br>benzyl- | Z<br>Schmelzpunkt: 203-205°C                                 |
| 2.118         | D | 4-Phenyl-<br>butyl-amino-          | 3-Phenyl-<br>propionyl- | 3,5-Dibrom-<br>4-hydroxy-<br>benzyl- | H<br>Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 715/717/719 |
| 1.119         | D | 2-Phenyl-<br>ethyl-amino-          | 4-Phenyl-<br>butanoyl-  | 3-Indolyl-<br>methyl-                | Z<br>Schaum<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,4 (DC, 2)             |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$          | $R_5$              | $R_6$                 | $Z_1$                                                                           |
|---------------|---|-----------------------|--------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 2.119         | D | 2-Phenyl-ethyl-amino- | 4-Phenyl-butanoyl- | 3-Indolyl-methyl-     | H Schmelzpunkt: 112-115°C                                                       |
| 1.120         | D | 2-Phenyl-ethyl-amino- | 4-Phenyl-butanoyl- | Imidazol-5-yl-methyl- | Z Schmelzpunkt: 143-145°C                                                       |
| 2.120         | D | 2-Phenyl-ethyl-amino- | 4-Phenyl-butanoyl- | Imidazol-5-yl-methyl- | H Schmelzpunkt des Dihydrobromids: ab 225°C (zers.)<br>(M+H) <sup>+</sup> = 533 |

Tabelle 2a ( $X = O$ ,  $R_3 = -(CH_2)_4-NH-Z_1$  und  $R_4 = CH_3$ )

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$         | $R_5$              | $R_6$   | $Z_1$                                              |
|---------------|---|----------------------|--------------------|---------|----------------------------------------------------|
| 1.105         | D | 2-Phenylethyl-amino- | 4-Phenyl-butanoyl- | Benzyl- | Z Öl<br>(M+H) <sup>+</sup> = 691                   |
| 2.105         | D | 2-Phenylethyl-amino- | 4-Phenyl-butanoyl- | Benzyl- | H Hydrochlorid, Schaum<br>(M+H) <sup>+</sup> = 557 |

Tabelle 3

(X = O, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = Phenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-NH-, R<sub>3</sub> = Z<sub>1</sub>NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = 4-Phenylbutanoyl und A = 1,2-Cyclopentylen-)

| Bei-<br>spiel | * | Z <sub>1</sub> | y |                                                  |
|---------------|---|----------------|---|--------------------------------------------------|
| 1.121         | L | Z              | 2 | Öl, R <sub>F</sub> -Wert: 0,5 (DC, 2)            |
| 2.121         | L | H              | 2 | Hydrochlorid, Schaum<br>(M+H) <sup>+</sup> = 493 |
| 1.122         | D | Z              | 2 | Schaum, R <sub>F</sub> -Wert: 0,5 (DC, 2)        |
| 2.122         | D | H              | 2 | Hydrobromid, Schaum<br>(M+H) <sup>+</sup> = 493  |
| 1.123         | L | Z              | 4 | Öl, R <sub>F</sub> -Wert: 0,7 (DC, 2)            |
| 2.123         | L | H              | 4 | Hydrobromid, Schaum<br>(M+H) <sup>+</sup> = 521  |
| 1.124         | D | Z              | 4 | Öl, R <sub>F</sub> -Wert: 0,7 (DC, 2)            |
| 2.124         | D | H              | 4 | Hydrobromid, Schaum<br>(M+H) <sup>+</sup> = 521  |

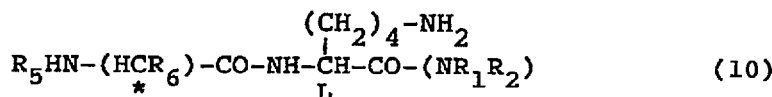
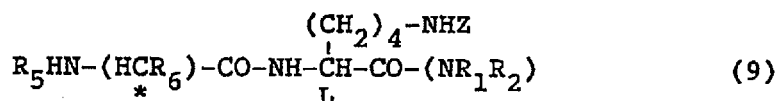
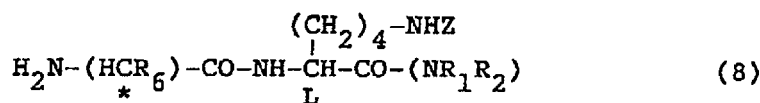
Tabelle 4

(X = O, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = 4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazino-, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = 4-Phenylbutanoyl-, R<sub>6</sub> = 4-Amino-3,5-dibrom-benzyl-) und \* = D-Konfiguration

| Bei-<br>spiel | R <sub>3</sub> |                                                                                                |
|---------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.125         | H              | amorph, R <sub>F</sub> -Wert: 0,6 (DC, 1)<br>(M+H) <sup>+</sup> = 715/717/719                  |
| 1.126         | Isopropyl-     | Schmelzpunkt: 72-76°C<br>R <sub>F</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)<br>(M+H) <sup>+</sup> = 770/772/774 |
| 1.127         | Benzyl-        | Schmelzpunkt: 84-88°C<br>R <sub>F</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)<br>(M+H) <sup>+</sup> = 805/807/809 |

## Reaktionsschema der Beispiele 3 und 4

(X = O, —NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = 4-Phenylbutylamino, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = 4-Biphenylmethyl, R<sub>6</sub> = 4-Amino-3,5-dibrombenzyl und \* = D-Konfiguration)



## Beispiel 3

## Herstellung der Verbindung (9)

## a) Herstellung der Verbindung (8)

1. Zu einer Lösung von 202,6 g (0,53 Mol) Boc-L-Lys(Z)-OH in 1,5 l trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei —15°C unter Rühren 53,9 g (0,53 Mol) N-Methyl-morpholin und anschließend portionsweise 74,2 g (0,53 Mol) Chlorameisensäureisobutylester und rührt weitere 30 Minuten bei —15°C. Hiernach versetzt man unter weiterem Rühren bei —15°C mit 79,5 g (0,53 Mol) 4-Phenylbutylamin und rührt weitere 2 Stunden bei —15°C. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,5molarer wäßriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält so 270 g eines Öles, das für weitere Umsetzung ausreichend rein ist. Ausbeute: quantitativ.-R<sub>f</sub>-Wert: 0,8 (DC, 1).

2. 270 g (0,53 Mol) der unter 1. erhaltenen Verbindung werden in 500 ml Methylenchlorid und 400 ml Trifluoressigsäure gelöst. Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt und der ölige Rückstand zwischen Methylenchlorid und gesättigter wäßriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung verteilt. Die Methylenchlorid-Lösung wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Es verbleiben 215 g eines fast farblosen Öles, das für weitere Umsetzungen ausreichend rein ist.

Ausbeute: quantitativ.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,3 (DC, 1).

3. Zu einer Lösung von 80 g (0,183 Mol) Boc-(4-Amino-3,5-dibrom)-D-phe-OH in 1,5 l trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei —15°C und unter Rühren 18,4 g (0,183 Mol) N-Methyl-morpholin und anschließend portionsweise 26,2 g (0,183 Mol) Chlorameisensäureisobutylester und rührt weitere 15 Minuten bei —15°C. Hiernach versetzt man mit 75,1 g (0,183 Mol) der unter 2. erhaltenen Verbindung und rührt weitere 2 Stunden bei —15°C. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,5molarer wäßriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei als Elutionsmittel Methylenchlorid verwendet wird, welches 5% Methanol enthält. Nach Eindampfen der Eluate, Waschen mit Äther und Trocknen verbleiben 80 g einer farblosen Substanz (52,6% der Theorie). Schmelzpunkt: 163—165°C.

4. 80 g (0,096 Mol) der unter 3. erhaltenen Verbindung werden in 1000 ml Methylenchlorid und 500 ml Trifluoressigsäure gelöst. Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird die Lösung unter vermindertem

Druck zur Trockne eingeeengt und der verbleibende Rückstand zwischen Methylenchlorid und gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die Methylenchlorid-Lösung wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält so 69 g (97,8%) einer farblosen Substanz.

5 Schmelzpunkt 148—150°C.

#### b. Herstellung der Verbindung (9)

10 5,5 g (0,0075 Mol) der Verbindung (8) werden in 150 ml trockenem Methanol gelöst. Unter Rühren gibt man bei Raumtemperatur 4,6 g (0,02 Mol) 4-Biphenylaldehyd zu und fügt unter weiterem Rühren äthanolische Salzsäure zu bis ein pH-Wert von 3 eingestellt ist. Danach werden 1,6 g (0,02 Mol) Natriumcyanborhydrid zugegeben. Man rührt weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dieser Zeit ist laut DC vollständiger Umsatz erreicht. Die Lösung wird eingeeengt und der verbleibende Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die Essigester-Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird aus Äther/Petroläther kristallisiert. Ausbeute: 6,6 g (97,8% der Theorie) einer farblosen Substanz.

Schmelzpunkt ab 70°C,

R<sub>f</sub>-Wert: 0,6 (DC, 1).

Analog werden die Verbindungen 3.1 bis 3.16 der Tabelle 5a hergestellt.

20

#### Beispiel 4

#### Herstellung der Verbindung (10)

25 5,6 g (0,005 Mol) der Verbindung (9) werden in einer Mischung aus 60 ml einer 33%igen Bromwasserstofflösung in Eisessig, 18 ml Eisessig und 2 ml Anisol gelöst. Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird die Lösung auf Äther gegossen. Der Niederschlag wird abfiltriert, in Essigester/Wasser gelöst und die wäßrige Phase mit 2N NaOH auf pH 12 eingestellt. Nach erschöpfender Extraktion der wäßrigen Phase mit Essigester werden die Essigester-Lösungen über Natriumsulfat getrocknet und anschließend mit äthanolischer Salzsäure bis pH 3 angesäuert. Die Lösung wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird mit Äther aufgeschlämmt, abgesaugt und getrocknet. Man erhält so 4,5 g (94,5% der Theorie) eines farblosen Monohydrochlorids.

Schmelzpunkt: sintern ab 70°C,

R<sub>f</sub>-Wert: 0,2 (DC, 1),

35 Massenspektrum: (M + H)<sup>+</sup> = 762/764/766.

Analog werden die Verbindungen 4.1 bis 4.10 der Tabelle 5a hergestellt.

#### Beispiel 5

40 Herstellung der Verbindung der Formel I, in der —NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = 4-Phenylbutylamino, R<sub>3</sub> = 4-Aminobutyl, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> = 2-Phenylethyl, R<sub>6</sub> = Methyl und \* = D-Konfiguration ist

45 Eine Lösung von 4 g (0,0068 Mol) der Verbindung des Beispiels 3.11 (siehe Tabelle 5) in 150 ml Methanol und 2 ml ätherischer Salzsäure wird in Gegenwart von 0,5 g Palladium auf Kohle (10%ig) bei einem Wasserstoff-Druck von 5 bar bei Raumtemperatur bis zur beendeten Wasserstoff-Aufnahme hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Man erhält so 3,1 g (99% der Theorie) eines farblosen Schaumes eines Monohydrochlorids.

Berechnet:

50 C 66,30, H 8,45, N 11,446, Cl 7,25;

Gefunden:

C 66,52, H 8,14, N 10,06, Cl 7,28.

Analog werden die Verbindungen 5.1 bis 5.5 in der folgenden Tabelle 5a hergestellt:

55

60

65

Tabelle 5a (X = O, R<sub>4</sub> = H, R<sub>3</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NHZ, 1)

| Bei-<br>spiel | * | -N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ) | R <sub>5</sub>       | R <sub>6</sub>                 | Z <sub>1</sub>                                                                       |
|---------------|---|------------------------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.1           | D | 2-Phenylethyl-<br>amino-           | 2-Phenyl-<br>ethyl-  | 4-Amino-3,5-di-<br>brombenzyl- | Z Schmelzpunkt: 124-126°C                                                            |
| 4.1           | D | 2-Phenylethyl-<br>amino-           | 2-Phenyl-<br>ethyl-  | 4-Amino-3,5-di-<br>brombenzyl- | H Dihydrobromid, Schaum<br>(M+H) <sup>+</sup> = 672/674/676                          |
| 3.2           | D | 2-Phenylethyl-<br>amino-           | 3-Phenyl-<br>propyl- | 4-Amino-3,5-di-<br>brombenzyl- | Z R <sub>f</sub> -Wert: 0,3 (DC, 2)                                                  |
| 4.2           | D | 2-Phenylethyl-<br>amino-           | 3-Phenyl-<br>propyl- | 4-Amino-3,5-di-<br>brombenzyl- | H Schmelzpunkt des Dihydro-<br>bromids: 95-100°C<br>(M+H) <sup>+</sup> = 686/688/690 |
| 3.3           | D | 2-Phenylethyl-<br>amino-           | 4-Phenyl-<br>butyl-  | 4-Amino-3,5-di-<br>brombenzyl- | Z R <sub>f</sub> -Wert: 0,6 (DC, 2)                                                  |



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

| Bei-<br>spiel | * | -N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ) | R <sub>5</sub>       | R <sub>6</sub>                 | Z <sub>1</sub> |                                                                                     |
|---------------|---|------------------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.3           | D | 2-Phenylethyl-<br>amino-           | 4-Phenyl-<br>butyl-  | 4-Amino-3,5-di-<br>brombenzyl- | H              | Schmelzpunkt des Dihydro-<br>bromids: ab 100°C<br>(M+H) <sup>+</sup> = 700/702/704  |
| 3.4           | D | 2-Phenylethyl-<br>amino-           | n-Octyl-             | 4-Amino-3,5-di-<br>brombenzyl- | Z              | R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)                                                   |
| 4.4           | D | 2-Phenylethyl-<br>amino-           | n-Octyl-             | 4-Amino-3,5-di-<br>brombenzyl- | H              | Schmelzpunkt des Dihydro-<br>bromids: 200-203°C<br>(M+H) <sup>+</sup> = 680/682/684 |
| 3.5           | D | 4-Phenylbutyl-<br>amino-           | 3-Phenyl-<br>propyl- | 4-Amino-3,5-di-<br>brombenzyl- | Z              | R <sub>f</sub> -Wert: 0,7 (DC, 1)                                                   |
| 4.5           | D | 4-Phenylbutyl-<br>amino-           | 3-Phenyl-<br>propyl- | 4-Amino-3,5-di-<br>brombenzyl- | H              | Schmelzpunkt des Hydro-<br>chlorids: 215-217°C                                      |

| Bei-<br>spiel | * | -N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ) | R <sub>5</sub>                       | R <sub>6</sub>                 | Z <sub>1</sub>                                                                              |
|---------------|---|------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.6           | D | 4-Phenylbutyl-<br>amino-           | 4-Hydroxy-<br>benzyl-                | 4-Amino-3,5-di-<br>brombenzyl- | Z Schmelzpunkt: 135-137°C                                                                   |
| 4.6           | D | 4-Phenylbutyl-<br>amino-           | 4-Hydroxy-<br>benzyl-                | 4-Amino-3,5-di-<br>brombenzyl- | H Hydrochlorid<br>(M+H) <sup>+</sup> = 702/704/706                                          |
| 3.7           | D | 4-Phenylbutyl-<br>amino-           | 4-Hydroxy-<br>3,5-dibrom-<br>benzyl- | 4-Amino-3,5-di-<br>brombenzyl- | Z                                                                                           |
| 4.7           | D | 4-Phenylbutyl-<br>amino-           | 4-Hydroxy-<br>3,5-dibrom-<br>benzyl- | 4-Amino-3,5-di-<br>brombenzyl- | H Hydrochlorid<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,7 (DC, 1)<br>(M+H) <sup>+</sup> = 858/60/62/64/66 |
| 3.8           | D | 4-Phenylbutyl-<br>amino-           | 2,2-Diphe-<br>nyl-ethyl-             | 4-Amino-3,5-di-<br>brombenzyl- | Z Schmelzpunkt: 111-113°C                                                                   |

65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5

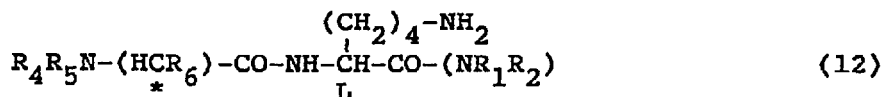
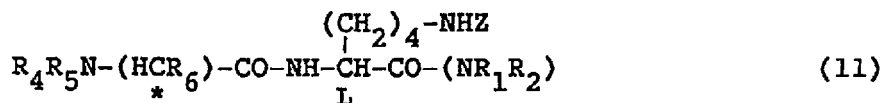
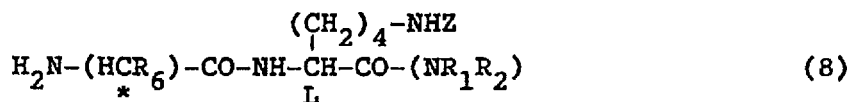
| Bei-<br>spiel | * | -N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )   | R <sub>5</sub>           | R <sub>6</sub>                 | Z <sub>1</sub> |                                                                                     |
|---------------|---|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.8           | D | 4-Phenylbutyl-<br>amino-             | 2,2-Diphe-<br>nyl-ethyl- | 4-Amino-3,5-di-<br>brombenzyl- | H              | Schmelzpunkt des Hydro-<br>chlorids: ab 160°C<br>(M+H) <sup>+</sup> = 776/778/780   |
| 3.9           | D | 4-Phenylbutyl-<br>amino-             | 3-Phenyl-<br>benzyl-     | 4-Amino-3,5-di-<br>brombenzyl- | Z              |                                                                                     |
| 4.9           | D | 4-Phenylbutyl-<br>amino-             | 3-Phenyl-<br>benzyl-     | 4-Amino-3,5-di-<br>brombenzyl- | H              | Schmelzpunkt des Hydro-<br>chlorids: 147-150°C<br>(M+H) <sup>+</sup> = 778/780/782  |
| 3.10          | D | 4-(2-Hydroxyphe-<br>nyl)-piperazino- | 3-Phenyl-<br>benzyl-     | 4-Amino-3,5-di-<br>brombenzyl- | Z              | Schaum<br>(M+H) <sup>+</sup> = 941/943/945                                          |
| 4.10          | D | 4-(2-Hydroxyphe-<br>nyl)-piperazino- | 3-Phenyl-<br>benzyl-     | 4-Amino-3,5-di-<br>brombenzyl- | H              | Schmelzpunkt des Dihydro-<br>bromids: 200-205°C<br>(M+H) <sup>+</sup> = 807/809/811 |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1 R_2)$            | $R_5$               | $R_6$                           | $Z_1$                                            |
|---------------|---|--------------------------|---------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3.11          | D | 4-Phenylbutyl-<br>amino- | 2-Phenyl-<br>ethyl- | Methyl-                         | Z Schmelzpunkt: 100-102°C                        |
| 3.12          | D | 4-Phenylbutyl-<br>amino- | 2-Phenyl-<br>ethyl- | Benzyl-                         | Z Schmelzpunkt: 88°C                             |
| 5.1           | D | 4-Phenylbutyl-<br>amino- | 2-Phenyl-<br>ethyl- | Benzyl-                         | H Schmelzpunkt des Hydro-<br>chlorids: 143-145°C |
| 3.13          | D | 4-Phenylbutyl-<br>amino- | 2-Phenyl-<br>ethyl- | 4-Hydroxy-3,5-<br>dibrombenzyl- | Z Schmelzpunkt: 122-125°C                        |
| 5.2           | D | 4-Phenylbutyl-<br>amino- | 2-Phenyl-<br>ethyl- | 4-Hydroxy-3,5-<br>dibrombenzyl- | H Schmelzpunkt des Hydro-<br>chlorids: ab 125°C  |
| 3.14          | L | 4-Phenylbutyl-<br>amino- | 2-Phenyl-<br>ethyl- | 3,4-Dimethoxy-<br>benzyl-       | Z Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,6 (DC, 1)             |

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

| Bei-<br>spiel | * | -N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ) | R <sub>5</sub>      | R <sub>6</sub>            | Z <sub>1</sub> |                                                                                       |
|---------------|---|------------------------------------|---------------------|---------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 5.3           | L | 4-Phenylbutyl-<br>amino-           | 2-Phenyl-<br>ethyl- | 3,4-Dimethoxy-<br>benzyl- | H              | Hydrochlorid, Schaum<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,2 (DC, 1)<br>(M+H) <sup>+</sup> = 589 |
| 3.15          | L | 4-Phenylbutyl-<br>amino-           | 2-Phenyl-<br>ethyl- | 3-Indolyl-<br>methyl-     | Z              | Schaum<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,4 (DC, 1)                                           |
| 5.4           | L | 4-Phenylbutyl-<br>amino-           | 2-Phenyl-<br>ethyl- | 3-Indolyl-<br>methyl-     | H              | Hydrochlorid, Schaum<br>(M+H) <sup>+</sup> = 568                                      |
| 3.16          | D | 4-Phenylbutyl-<br>amino-           | 2-Phenyl-<br>ethyl- | 3-Indolyl-<br>methyl-     | Z              | Schmelzpunkt: 110-112°C                                                               |
| 5.5           | D | 4-Phenylbutyl-<br>amino-           | 2-Phenyl-<br>ethyl- | 3-Indolyl-<br>methyl-     | H              | Hydrochlorid, Schaum<br>(M+H) <sup>+</sup> = 568                                      |

(X = O, —NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = 4-Phenylbutylamino, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> = 2-Phenylethyl, R<sub>6</sub> = 4-Amino-3,5-dibrombenzyl und \* = D-Konfiguration)



## Beispiel 6

Herstellung der Verbindung (11), in der —NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = 4-Phenyl-butylamino, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> = 2-Phenylethyl, R<sub>6</sub> = 4-Amino-3,5-dibrombenzyl und \* = D-Konfiguration ist

5,5 g (0,0075 Mol) der Verbindung (8) werden in 150 ml trockenem Methanol gelöst. Unter Rühren gibt man bei Raumtemperatur 3 g (0,025 Mol) Phenylacetaldehyd zu und fügt unter weiterem Rühren äthanolische Salzsäure zu bis ein pH-Wert von 3 eingestellt ist. Danach werden 1,6 g (0,025 Mol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben. Man rührt weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dieser Zeit ist laut DC vollständiger Umsatz erreicht. Die Lösung wird eingeeengt und der verbleibende Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die Essigester-Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei als Elutionsmittel Methylenchlorid und Methylenchlorid, das 1% Äthanol enthält, dient. Nach Eindampfen der Eluate verbleiben 2 g (21,3% der Theorie) eines farblosen Festkörpers. Schmelzpunkt: sintern ab 80°C, R<sub>f</sub>-Wert: 0,2 (DC, 5).

Analog wird die Verbindung 6.1 der Tabelle 5b hergestellt.

## Beispiel 7

## Herstellung der Verbindung (12)

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 4, indem die Carbobenzoxy-Gruppe in der Verbindung (11) mit Bromwasserstoff/Eisessig in Eisessig in Gegenwart von Anisol entfernt wird. Ausbeute: 1,5 g (87% der Theorie) als Monohydrochlorid, Schmelzpunkt: 180—185°C

Berechnet:

C 58,50, H 6,18, N 8,32, Cl 4,21;

Gefunden:

C 57,03, H 6,25, N 7,85, Cl 4,31.

Analog wird die Verbindung 7.1 in der folgenden Tabelle 5b hergestellt:

Tabelle 5b (X = O und R<sub>3</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NHZ<sub>1</sub>)

| Bei-<br>spiel | * | -N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ) | R <sub>4</sub> und R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub>        | Z <sub>1</sub>                                                                                      |
|---------------|---|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6.1           | D | 4-Phenylbutyl-<br>amino-           | 3-Phenyl-<br>propyl-              | 3-Indolyl-<br>methyl- | Z<br>Schmelzpunkt: ab 65°C<br>R <sub>F</sub> -Wert: 0,4 (DC, 1)<br>(M+H) <sup>+</sup> = 968/970/972 |
| 7.1           | D | 4-Phenylbutyl-<br>amino-           | 3-Phenyl-<br>propyl-              | 3-Indolyl-<br>methyl- | H<br>Schmelzpunkt des Hydro-<br>chlorids: ab 68°C<br>(M+H) <sup>+</sup> = 832/834/836               |

## Beispiel 8

Herstellung der Verbindung der Formel I, in der  $X = O$ ,  $-NR_1R_2 = 2$ -Phenylethylamino,  $R_3 = (2$ -Phenylethyl) $_2N-(CH_2)_4-$ ,  $R_4 = H$ ,  $R_5 = 4$ -Phenyl-butanoyl,  $R_6 = 4$ -Amino-3,5-dibrombenzyl und \* = D-Konfiguration ist.

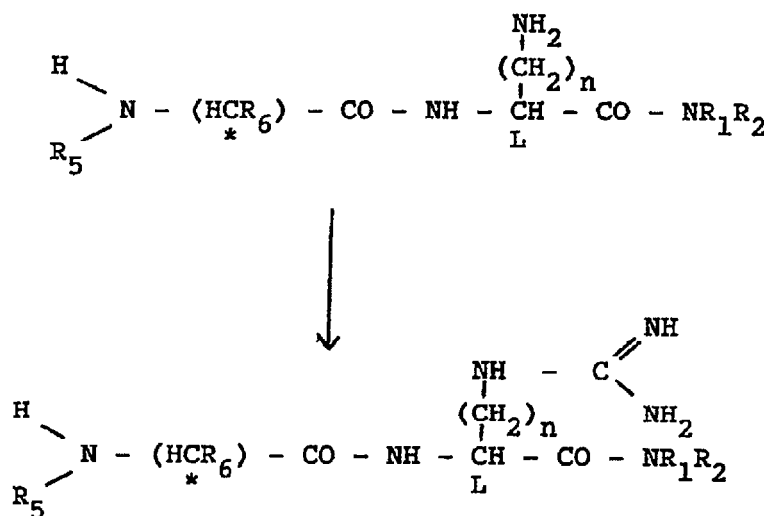
1,8 g (0,0026 Mol) der Verbindung des Beispiels 2.48 (siehe Tabelle 1) werden in 70 ml trockenem Methanol gelöst. Unter Rühren gibt man bei Raumtemperatur 1,4 g (0,006 Mol) Phenylacetaldehyd zu und fügt unter weiterem Rühren äthanolisches Chlorwasserstoff zu bis ein pH-Wert von 3 eingestellt ist. Danach werden 0,4 g (0,006 Mol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben. Man rührt weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dieser Zeit ist laut Dünnschichtchromatogramm vollständiger Umsatz erreicht. Die Lösung wird eingeeengt und der verbleibende Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die Essigester-Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird mittels Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei als Elutionsmittel Methylenchlorid, das 3% bzw. 5% Methanol enthält, verwendet wird. Der nach Eindampfen der Eluate verbleibende Festkörper wird mit Äther gewaschen und getrocknet.

1,5 g (64,2% der Theorie),

Schmelzpunkt: 187–189°C,

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 908/910/912$ .

Reaktionsschema der Beispiele 9 und 10 ( $R_6 = 4$ -Amino-3,5-dibrombenzyl und  $n = 3$  oder 4)



## Beispiel 9

Herstellung der Verbindung der Formel I, in der  $X = O$ ,  $-NR_1R_2 = \text{Äthylamino}$ ,  $R_3 = 4$ -Guanidino-butyl,  $R_4 = H$ ,  $R_5 = 3$ -Phenyl-propionyl,  $R_6 = 4$ -Amino-3,5-dibrom-benzyl und \* = D-Konfiguration ist.

Man läßt eine Lösung von 1,4 g (0,0021 Mol) der Verbindung des Beispiels 2.42 (siehe Tabelle 1), 0,6 ml (0,0042 Mol) Triäthylamin, 2,2 g (0,011 Mol) 1-Amidino-3,5-dimethylpyrazol-nitrat in 8 ml Wasser und 8 ml Dimethylformamid während 3 Wochen bei Raumtemperatur stehen und dampft danach unter vermindertem Druck zur Trockne. Der verbleibende Rückstand wird nacheinander sorgfältig mit Äther und Methylenchlorid gewaschen. Anschließend verteilt man zwischen 1N NaOH und Methylenchlorid, das etwa 5% Methanol enthält. Die organische Phase wird abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem mit Hilfe von äthanolischer Salzsäure bis zu einem pH 3 angesäuert wurde, wird unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei als Elutionsmittel Methylenchlorid verwendet wird, welches 10% Methanol enthält. Nach Eindampfen der Eluate verbleibt ein amorpher Rückstand, der mit einer Mischung aus Äther und Petroläther gewaschen und anschließend getrocknet wird.

Ausbeute: 1,27 g (86,6% der Theorie) als Hydrochlorid.

Berechnet:

C 46,07, H 5,44, N 14,93;

Gefunden:

C 44,47, H 5,58, N 14,40.



Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 666/668/670$ .

Analog werden die Verbindungen der Beispiele 9.1 bis 9.11 der Tabelle 6 hergestellt.

#### Beispiel 10

Herstellung der Verbindung der Formel I, in der  $X = O$ ,  $-NR_1R_2 = 2$ -Phenylethylamino,  $R_3 = 3$ -Guanidino-propyl,  $R_4 = H$ ,  $R_5 = 4$ -Phenyl-butanoyl,  $R_6 = 4$ -Amino-3,5-dibrom-benzyl und  $*$  = D-Konfiguration ist.

Eine Lösung von 1,2 g (0,0015 Mol) der Verbindung Beispiel 2.96 (Tabelle 1), 0,49 g (0,0038 Mol) Triäthylamin und 0,5 g (0,022 Mol) 1-Amidino-3,5-dimethylpyrazol-nitrat in 20 ml Tetrahydrofuran und 5 ml Dimethylformamid wird 20 Stunden lang auf Rückflußtemperatur erhitzt. Anschließend wird die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in einer Mischung aus Äthanol und Petroläther im Verhältnis etwa 1 : 1 gelöst. Man dampft diese Lösung erneut unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Der so erhaltene ölige Rückstand wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei als Elutionsmittel Methylenchlorid verwendet wird, welches 10% Äthanol enthält. Nach Eindampfen der Eluate verbleiben 0,49 g (32,3% der Theorie) einer schaumigen farblosen Substanz, die 1 Mol Salpetersäure in Form eines Salzes enthält.

Berechnet:

C 49,14, H 5,24, N 13,89, Br 19,81;

Gefunden:

C 48,65, H 5,27, N 13,81, Br 22,85.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 742/744/746$ .

Tabelle 6 (X = 0, R<sub>4</sub> = H und R<sub>6</sub> = 4-Amino-3,5-dibrombenzyl-)

| Bei-<br>spiel | * | -N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )   | R <sub>3</sub>         | R <sub>5</sub>          |                                                          |
|---------------|---|--------------------------------------|------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------|
| 9.1           | L | Amino-                               | 4-Guanidino-<br>butyl- | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Hydrochlorid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 638/640/642 |
| 9.2           | D | Amino-                               | 4-Guanidino-<br>butyl- | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Hydrochlorid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 638/640/642 |
| 9.3           | L | Ethylamino-                          | 4-Guanidino-<br>butyl- | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Hydrochlorid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 666/668/670 |
| 9.4           | L | Benzylamino-                         | 4-Guanidino-<br>butyl- | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Hydrochlorid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 742/744/746 |
| 9.5           | D | Benzylamino-                         | 4-Guanidino-<br>butyl- | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Hydrochlorid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 742/744/746 |
| 9.6           | L | N-Methyl-(2-phe-<br>nylethyl)-amino- | 4-Guanidino-<br>butyl- | 3-Phenyl-<br>propionyl- | Hydrochlorid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 756/758/760 |

| Bei-<br>spiel | * | -N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )    | R <sub>3</sub>          | R <sub>5</sub>          |                                                                                    |
|---------------|---|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 9.7           | D | N-Methyl-(2-phe-<br>nylethyl)-amino-  | 4-Guanidino-<br>butyl-  | 2-Phenyl-<br>propionyl- | Hydrochlorid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 756/758/760                           |
| 9.8           | D | 3-Phenylpropyl-<br>amino-             | 4-Guanidino-<br>butyl-  | 2-Phenyl-<br>propionyl- | Hydrochlorid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 756/758/760                           |
| 9.9           | D | 2-Phenylethyl-<br>amino-              | 4-Guanidino-<br>butyl-  | 4-Phenyl-<br>butyryl-   | Schmelzpunkt des Hydro-<br>chlorids: 135-137°C<br>(M+H) <sup>+</sup> = 756/758/760 |
| 9.10          | D | 4-(2-Methoxy-phe-<br>nyl)-piperazino- | 4-Guanidino-<br>butyl-  | 4-Phenyl-<br>butyryl-   | amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 827/829/831                                         |
| 9.11          | D | 4-(2-Methoxy-phe-<br>nyl)-piperazino- | 3-Guanidino-<br>propyl- | 4-Phenyl-<br>butyryl-   | amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 813/815/817                                         |

## Beispiel 11

Herstellung der Verbindung der Formel I, in der  $X = O$ ,  $-NR_1R_2 = 4$ -Amidino-piperazino,  $R_3 = NH_2-(CH_2)_4-$ ,  $R_4 = H$ ,  $R_5 = 4$ -Phenylbutanoyl,  $R_6 = 4$ -Amino-3,5-dibrom-benzyl und  $*$  = D-Konfiguration ist

a) Herstellung der Verbindung der Formel I, in der  $X = O$ ,  $-NR_1R_2 = 4$ -Amidino-piperazino,  $R_3 = NH_2-(CH_2)_4-$ ,  $R_4 = H$ ,  $R_5 = 4$ -Phenylbutanoyl,  $R_6 = 4$ -Amino-3,5-dibrom-benzyl und  $*$  = D-Konfiguration ist

Zu einer Lösung von 4,1 g (0,005 Mol) der Verbindung des Beispiels 20.2 (siehe Tabelle 9) in 10 ml Dimethylformamid gibt man 1,1 g (0,006 Mol) S-Äthylisothioharnstoff-hydrobromid und 1,3 g (0,012 Mol) Natriumcarbonat und erhitzt diese Mischung während 8 Stunden unter Rühren auf 100°C. Danach wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und der Rückstand nach Verreiben mit Petroläther und Abdekantieren mittels Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei Methylenchlorid, das 6% Methanol und 0,1% konz. Ammoniak und Methylenchlorid, das 10% Methanol und 0,1% konz. Ammoniak enthält, als Elutionsmittel verwendet wird. Nach Eindampfen der Eluate verbleiben 1,3 g (30,1% der Theorie) einer amorphen Substanz.

b) Herstellung der Verbindung der Formel I, in der  $X = O$ ,  $-NR_1R_2 = 4$ -Amidino-piperazino,  $R_3 = NH_2-(CH_2)_4-$ ,  $R_4 = H$ ,  $R_5 = 4$ -Phenylbutanoyl,  $R_6 = 4$ -Amino-3,5-dibrom-benzyl und  $*$  = D-Konfiguration ist

0,3 g (0,0004 Mol) der unter a) erhaltenen Verbindung werden in einer Mischung aus 3 ml einer 30%igen Bromwasserstoff-Lösung in Eisessig, 2 ml HBr und 0,5 ml Anisol gelöst. Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur gießt man auf Äther. Der ausgefallene Festkörper wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält so 0,3 g (88,9% der Theorie) eines amorphen Trihydrobromids. Schmelzpunkt: sintert ab 100°C, Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 721/723/725$ .

## Beispiel 12

Herstellung der Verbindung der Formel I, in der  $X = O$ ,  $-NR_1R_2 = 4$ -(2-Methoxyphenyl)-piperazino,  $R_3 = CH_3CONH-(CH_2)_4-$ ,  $R_4 = H$ ,  $R_5 = 4$ -Phenylbutanoyl,  $R_6 = 4$ -Amino-3,5-dibrom-benzyl und  $*$  = D-Konfiguration ist

Eine Lösung von 2,5 g (0,0026 Mol) der Verbindung des Beispiels 2.1 (siehe Tabelle 1), 0,16 g (0,026 Mol) Essigsäure, 0,93 g (0,0029 Mol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (TBTU), 0,4 g (0,0029 Mol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol und 0,8 g (0,008 Mol) N-Methylmorpholin in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Diese Essigester-Lösung wäscht man nacheinander mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung, 2molarer wäßriger Zitronensäure-Lösung und erneut mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat engt man unter vermindertem Druck ein und reinigt den verbleibenden Rückstand durch Säulenchromatographie über Kieselgel, wobei Methylenchlorid, das 3% bzw. 4% Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird. Nach Einengen der Eluate verbleiben 0,5 g (22,9% der Theorie) eines farblosen Festkörpers. Schmelzpunkt: 132–135°C.

Analog werden die Verbindungen 12.1 und 12.2 der Tabelle 7 hergestellt.

## Beispiel 13

Herstellung der Verbindung der Formel I, in der  $X = O$ ,  $-NR_1R_2 = 4$ -(2-Methoxyphenyl)-piperazino,  $R_3 = CH_3SO_2NH-(CH_2)_4-$ ,  $R_4 = H$ ,  $R_5 = 4$ -Phenylbutanoyl,  $R_6 = 4$ -Amino-3,5-dibrom-benzyl ist und  $*$  = D-Konfiguration ist

Eine Lösung von 3 g (0,026 Mol) der Verbindung des Beispiels 2.1 (siehe Tabelle 1), 0,43 g (0,0038 Mol) Methansulfonsäurechlorid und 1 g (0,01 Mol) Triäthylamin in 200 ml Methylenchlorid wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend engt man zur Trockne ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie über Kieselgel, wobei Methylenchlorid, das 3% bzw. 4% Methanol enthält, als Elutionsmittel dient. Nach Einengen der Eluate verbleiben 1,2 g (43,9% der Theorie) eines amorphen Festkörpers.  $R_f$ -Wert: 0,4 (DC, 1).

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 863/865/867$ .

Analog wird die Verbindung 13.1 der Tabelle 7 hergestellt.

## Beispiel 14

Herstellung der Verbindung der Formel I, in der  $X = O$ ,  $-NR_1R_2 = 2$ -Phenylethylamino,  $R_3 = Z$ -Glycyl-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-,  $R_4 = H$ ,  $R_5 = 4$ -Phenylbutanoyl,  $R_6 = 4$ -Amino-3,5-dibrom-benzyl und  $*$  = D-Konfiguration ist

Zu einer Lösung von 0,4 g (0,002 Mol) Z-Glycin in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei  $-15^{\circ}\text{C}$  und unter Rühren 0,4 g (0,004 Mol) N-Methyl-morpholin und 0,25 g (0,002 Mol) Chlorameisensäureisobutylester und rührt weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur. Anschließend fügt man 1,5 g (0,002 Mol) der Verbindung des Beispiels 2.48 (siehe Tabelle 1) zu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen, gibt dann 0,5 molare wäßrige Kaliumhydrogensulfat-Lösung zu und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird durch Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid, das 2%, 4% und 6% Methanol enthält, als Elutionsmittel dient. Nach Eindampfen der Eluate erhält man 0,7 g (41% der Theorie) eines farblosen Festkörpers.

Schmelzpunkt:  $202-206^{\circ}\text{C}$ ,

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 905/907/909$ .

Analog werden die Verbindungen 14.1 bis 14.3 der Tabelle 7 hergestellt.

#### Beispiel 15

15

Herstellung der Verbindung der Formel I, in der  $X = O$ ,  $-NR_1R_2 = 2\text{-Phenylethylamino}$ ,  $R_3 = \text{Glycyl-NH}-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $R_4 = H$ ,  $R_5 = 4\text{-Phenylbutanoyl}$ ,  $R_6 = 4\text{-Amino-3,5-dibrom-benzyl}$  und \* = D-Konfiguration ist

0,3 g (0,0003 Mol) der Verbindung des Beispiels 14 werden in einer Mischung aus 4 ml einer 33%igen Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig, 2 ml Eisessig und 0,5 ml Anisol gelöst. Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur gießt man in Äther. Der ausgefallene Festkörper wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält so 0,2 g (70,8% der Theorie) als Hydrobromid.

Schmelzpunkt:  $158-160^{\circ}\text{C}$ ,

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 771/773/775$ .

Analog werden die Verbindungen 15.1 bis 15.3 in der folgenden Tabelle 7 hergestellt:

30

35

40

45

50

55

60

65

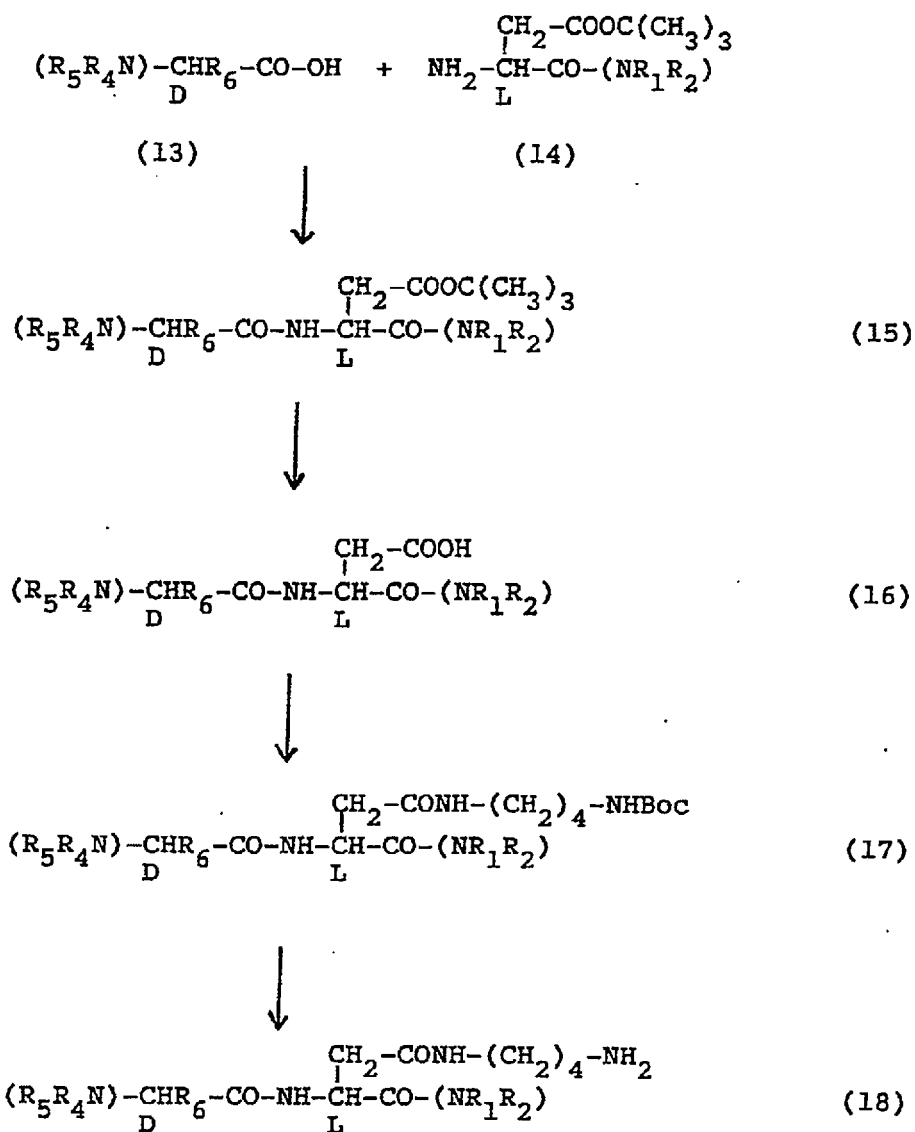
Tabelle 7 (X = O, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = 4-Phenylbutanoyl- und R<sub>6</sub> = 4-Amino-3,5-dibrombenzyl-)

| Bei-<br>spiel | * | -N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )   | R <sub>3</sub>                                                                                         |                                                                                    |
|---------------|---|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 12.1          | D | 4-(2-Methoxy-phenyl)-<br>piperazino- | 4-(Phenylacetyl-<br>amino)-butyl-                                                                      | amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 903/905/907                                         |
| 12.2          | D | 4-(2-Methoxy-phenyl)-<br>piperazino- | 4-(4-Pyridyl-acetyl-<br>amino)-butyl-                                                                  | amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 904/906/908                                         |
| 13.1          | D | 2-Phenylethylamino-                  | 4-Phenylsulfonyl-<br>amino)-butyl-                                                                     | Schmelzpunkt: 160-162°C                                                            |
| 14.1          | D | 2-Phenylethylamino-                  | CH <sub>2</sub> -NHZ<br>ZNH-CH-CO-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -<br>D/L                          | Schmelzpunkt: 223-225°C                                                            |
| 15.1          | D | 2-Phenylethylamino-                  | CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub><br>NH <sub>2</sub> -CH-CO-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -<br>D/L | Schmelzpunkt des Dihydro-<br>bromids: ab 100°C<br>(M+H) <sup>+</sup> = 800/802/804 |

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                         | $R_3$                                               |                                                                           |
|---------------|---|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 14.2          | D | 2-Phenylethylamino-                  | $(CH_2)_2-NH_2$<br>$NH_2-CH-CO-NH-(CH_2)_4-$<br>$L$ | Schmelzpunkt: 220-222°C                                                   |
| 15.2          | D | 2-Phenylethylamino-                  | $(CH_2)_2-NH_2$<br>$NH_2-CH-CO-NH-(CH_2)_4-$<br>$L$ | Schmelzpunkt des Dihydro-<br>bromids: ab 106°C<br>$(M+H)^+ = 814/816/818$ |
| 14.3          | D | 2-Phenylethylamino-                  | $(CH_2)_3-NH_2$<br>$NH_2-CH-CO-NH-(CH_2)_4-$<br>$L$ | Schmelzpunkt: 220-223°C                                                   |
| 15.3          | D | 2-Phenylethylamino-                  | $(CH_2)_3-NH_2$<br>$NH_2-CH-CO-NH-(CH_2)_4-$<br>$L$ | Schmelzpunkt des Dihydro-<br>bromids: ab 100°C<br>$(M+H)^+ = 828/830/832$ |
| 12.3          | D | 4-(2-Methoxy-phenyl)-<br>piperazino- | 4-(2-Methyl-propyloxy-<br>carbonyl-amino)-butyl-    | amorph<br>$(M+H)^+ = 886/888/890$                                         |

## Reaktionsschema des Beispiels 16

(-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = 2-Phenylethylamino-, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = 4-Phenylbutanoyl und R<sub>6</sub> = 4-Amino-3,5-dibrom-benzyl)



## Beispiel 16

## Herstellung der Verbindung (17)

## a) Herstellung der Verbindung (15)

Zu einer Lösung von 10,9 g (0,023 Mol) der Verbindung (13) in 400 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei -15°C unter Rühren 2,3 g (0,023 Mol) N-Methyl-morpholin und 3,1 g (0,023 Mol) Chlorameisensäureisobutylester und rührt weitere 15 Minuten bei -15°C. Hiernach versetzt man mit 6,6 g (0,023 Mol) Verbindung (14) und rührt weitere 2 Stunden bei -15°C. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,5molarer wäßriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der verbleibende ölige Rückstand (17 g = 100% der Theorie) ist rein genug für die weitere Umsetzung.  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,4 (DC, 1).



## b) Herstellung der Verbindung (16)

17,4 g (0,019 Mol) der Verbindung (15) werden in 200 ml Methylenchlorid und 100 ml Trifluoressigsäure gelöst. Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in Toluol aufgenommen, die Toluol-Lösung wird erneut zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird aus Äther kristallisiert.

12,8 g (96% der Theorie) einer farblosen Festsubstanz.

Schmelzpunkt: 172–175°C,

R<sub>f</sub>-Wert: 0,1 (DC, 1).

## c) Herstellung der Verbindung (17)

Zu einer Lösung von 1 g (0,0014 Mol) der Verbindung (16) in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei –15°C unter Rühren 0,29 g (0,0028 Mol) N-Methyl-morpholin und 0,19 g (0,0014 Mol) Chlorameisensäureisobutylester und rührt weitere 15 Minuten bei –15°C. Hiernach versetzt man mit 0,32 g (0,0014 Mol) 4-tert-Butyloxycarbonylamino-butylamin und rührt weitere 2 Stunden bei –15°C. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,5molarer wäßriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird sorgfältig mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,8 g (64% der Theorie) eines farblosen amorphen Festkörpers.

Berechnet:

C 55,05, H 6,00, N 9,63, Br 18,31;

Gefunden:

C 54,81, H 6,03, N 9,38, Br 18,22.

Massenspektrum: (M + H)<sup>+</sup> = 871/873/875.

Analog werden die Verbindungen 16.1 und 16.3 der Tabelle 8 hergestellt.

## Beispiel 17

## Herstellung der Verbindung (18)

0,8 g (0,001 Mol) der Verbindung (17) werden in 10 ml Methylenchlorid und 10 ml Trifluoressigsäure gelöst. Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in Toluol aufgenommen. Die Toluol-Lösung wird erneut zur Trockene eingeeengt und der Rückstand anschließend aus Äther kristallisiert.

0,7 g (86,1% der Theorie) einer farblosen Festsubstanz (Trifluoracetat).

Schmelzpunkt: 210–214°C,

DC (Kieselgel): R<sub>f</sub>-Wert: 0,1 (DC, 1).

Analog werden die Verbindungen der Beispiele 17.1 und 17.2 der folgenden Tabelle 8 hergestellt:

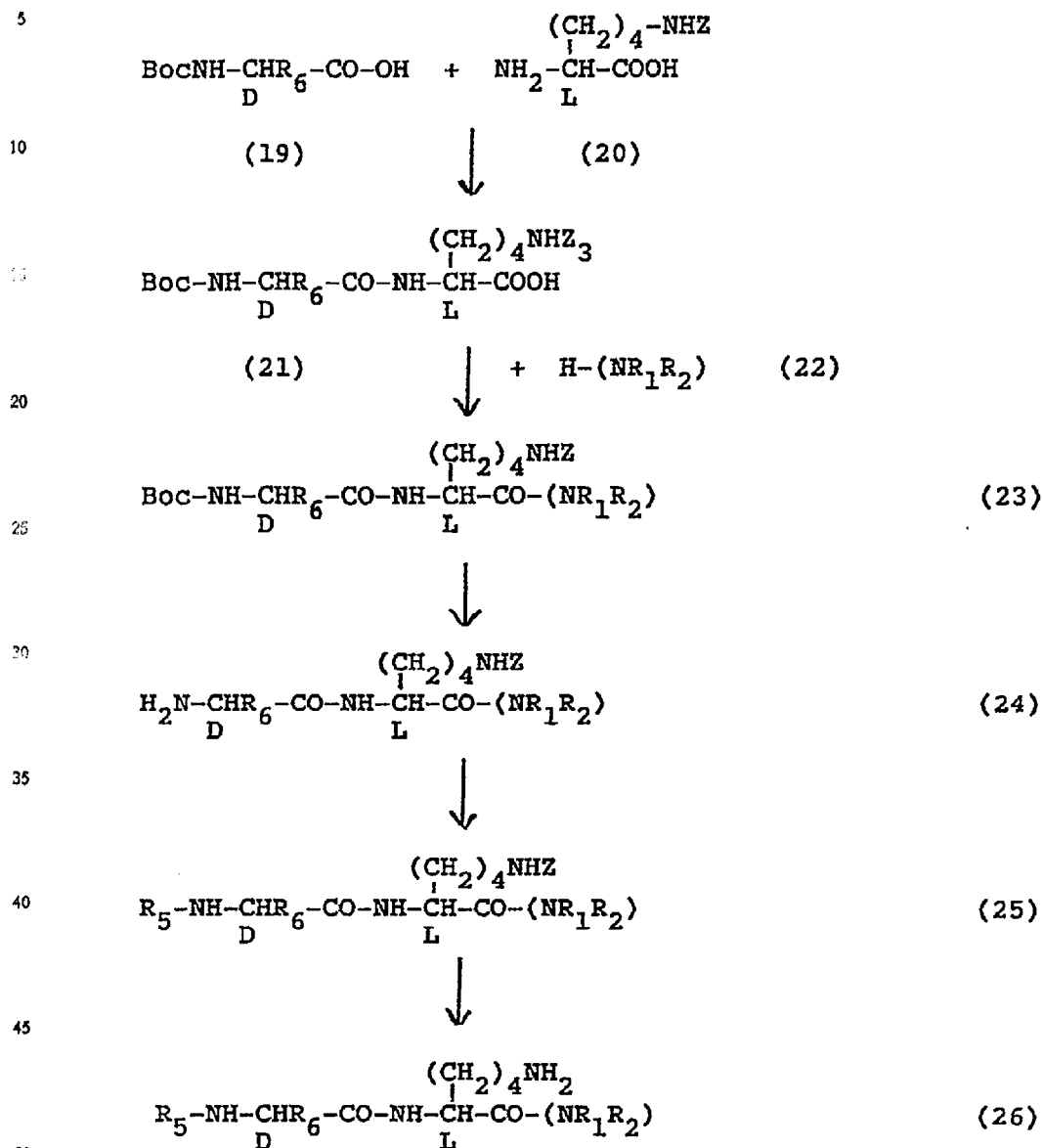
Tabelle 8

( $-NR_1R_2$  = 2-Phenylethylamino-,  $R_3$  =  $CH_2CONHZ_2$ ,  $R_4$  = H,  $R_5$  = 4-Phenyl-butanoyl-,  $R_6$  = 4-Amino-3,5-dibrom-benzyl- und \* = D-Konfiguration)

|       |                     |                                                                  |  |
|-------|---------------------|------------------------------------------------------------------|--|
| Bei-  | $Z_2$               |                                                                  |  |
| spiel |                     |                                                                  |  |
| 16.1  | $BocHN-(CH_2)_2-$   | $R_F$ -Wert: 0,3 (DC, 1)                                         |  |
| 17.1  | $H_2N-(CH_2)_2-$    | Trifluoracetat<br>( $M+H$ ) <sup>+</sup> = 743/745/747           |  |
| 16.2  | $(CH_3)_3COOCCH_2-$ | $R_F$ -Wert: 0,4 (DC, 1)                                         |  |
| 17.2  | $HOOCCH_2-$         | ( $M+H$ ) <sup>+</sup> = 758/760/762                             |  |
| 16.3  | $NH_2COCH_2-$       | $R_F$ -Wert: 0,3 (DC, 1)<br>( $M+H$ ) <sup>+</sup> = 757/759/761 |  |

## Reaktionsschema der Beispiele 18 und 19

(-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = 4-Carboxy-butylamino-, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = 4-Phenyl-butanoyl- und R<sub>6</sub> = 4-Amino-3,5-dibrom-benzyl-)



## Beispiel 18

## Herstellung der Verbindung (25)

## a) Herstellung der Verbindung (21)

Zu einer Suspension von 14 g (0,05 Mol) H-L-Lys(Z)-OH (20) in 150 ml trockenem Methylenchlorid tropft man unter Rühren und bei 5°C 10,9 g (0,1 Mol) Trimethylchlorsilan und 10,1 g (0,1 Mol) N-Methyl-morpholin und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur, wobei der flockige Festkörper sich löst und ein feinkörniger Niederschlag sich bildet. In einem zweiten Kolben gibt man zu einer Lösung von 21,9 g (0,05 Mol) Boc-(4-Amino-3,5-dibrom)-D-Phe-OH (19) in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -15°C und unter Rühren 5,1 g (0,05 Mol) N-Methyl-morpholin und 7,2 g (0,05 Mol) Chlorameisensäureisobutylester und rührt weitere 15 Minuten bei -15°C. Anschließend gibt unter weiterem Rühren langsam die eingangs beschriebene und auf -15°C gekühlte Lösung der silylierten Aminosäure zu, rührt weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur und versetzt danach mit 0,5molarer wäßriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhält so 35 g (quantitativ) eines

farblosen Schaumes.  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,3 (DC, 1).

#### b) Herstellung der Verbindung (23)

10,5 g (0,015 Mol) der Verbindung (21) werden nach dem für die Herstellung von (21) beschriebenen Verfahren mit 1,8 g (0,015 Mol) 5-Aminovaleriansäure umgesetzt. Man erhält, nach Reinigung über eine Kieselgelsäule, 8 g (66,7% der Theorie) einer amorphen Festsubstanz.

#### c) Herstellung der Verbindung (24)

4,0 g (0,05 Mol) der Verbindung (23) werden in 40 ml Methylenchlorid und 40 ml Trifluoressigsäure gelöst. Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Toluol aufgenommen; die Toluol-Lösung wird erneut zur Trockne eingeeengt. Man erhält 3,3 g (81,1%) eines schaumigen Festkörpers.  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,1 (DC, 1).

#### d) Herstellung der Verbindung (25)

3,3 g (0,004 Mol) der Verbindung (24) wird nach dem für Verbindung (21) beschriebenen Verfahren nach Silylierung mit Trimethylchlorsilan mit dem gemischten Anhydrid der 4-Phenylbuttersäure acyliert. Man erhält 2,7 g (78,7% der Theorie) einer farblosen Festsubstanz.  
Schmelzpunkt: 180–182°C.

Analog werden die Verbindungen der Beispiele 18.1 bis 18.5 der Tabelle 9 hergestellt.

#### Beispiel 19

#### Herstellung der Verbindung (26)

2,7 g (0,032 Mol) der Verbindung (25) werden in einer Mischung aus 20 ml einer 33%igen Lösung von HBr in Eisessig, 15 ml Eisessig und 3 ml Anisol gelöst. Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur gießt man in Äther, filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht ihn sorgfältig mit Äther und trocknet ihn bei 50°C. Man erhält so 2,4 g (94,9% der Theorie) eines amorphen Hydrobromids.

Schmelzpunkt: ab 70°C.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 710/712/714$ .

Analog werden die Verbindungen der Beispiele 19.1 bis 19.5 in der folgenden Tabelle 9 hergestellt:

Tabelle 9

(X = O, R<sub>3</sub> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHZ<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = 4-Phenyl-butanoyl-, R<sub>6</sub> = 4-Amino-3,5-dibrom-benzyl- und \* = D-Konfiguration)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

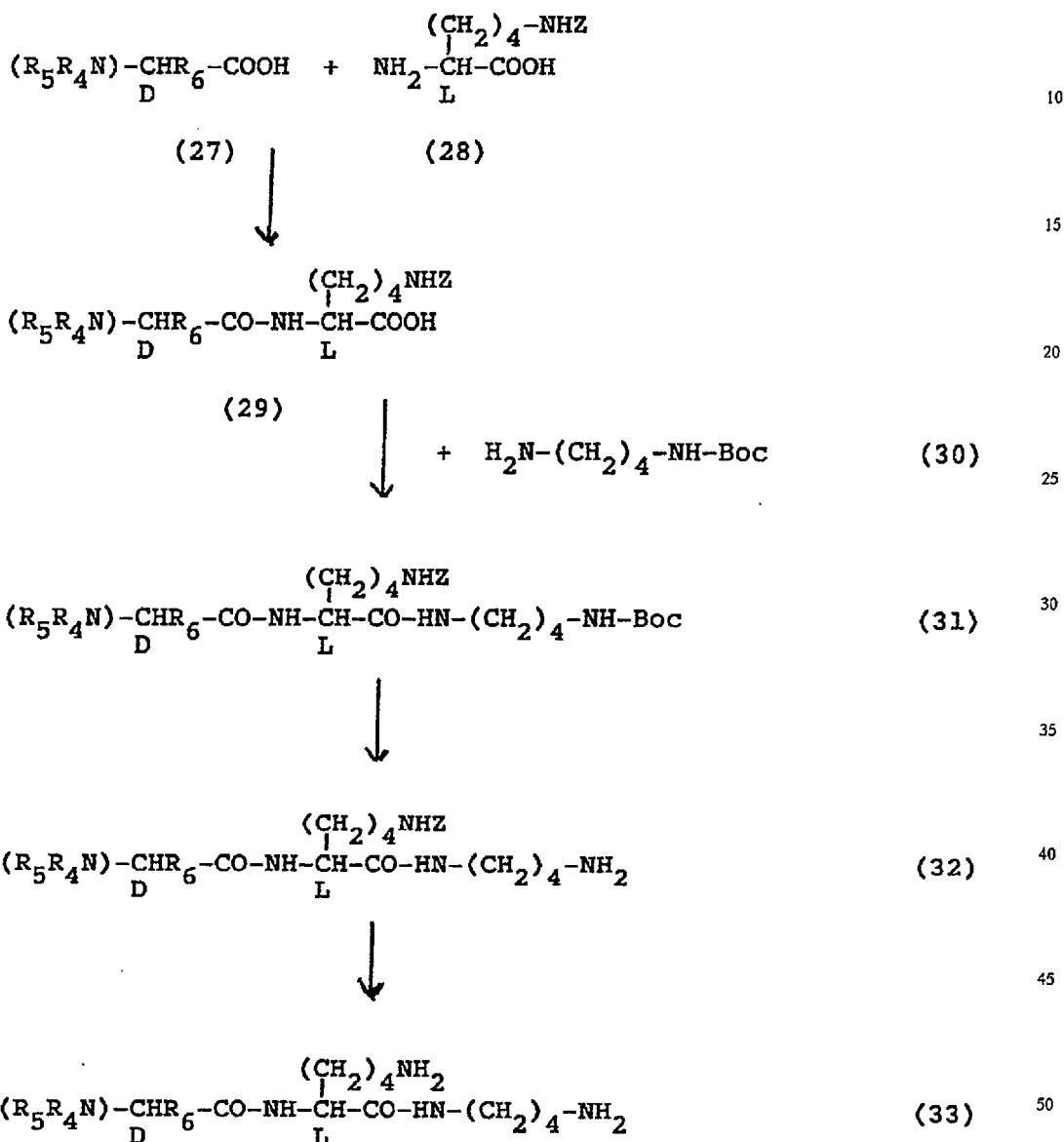
60

65

| Bei-<br>spiel | -N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )                | Z <sub>1</sub> |                                                                                 |
|---------------|---------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 18.1          | 3-Carboxy-propyl-<br>amino-                       | Z              | Schmelzpunkt: ab 155°C<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,3 (DC, 1)                     |
| 19.1          | 3-Carboxy-propyl-<br>amino-                       | H              | Schmelzpunkt des Hydro-<br>bromids: ab 70°C<br>(M+H) <sup>+</sup> = 696/698/700 |
| 18.2          | 2-Carboxy-2-(4-chlor-<br>phenyl)-ethyl-<br>amino- | Z              | Schmelzpunkt: 150-152°C                                                         |
| 19.2          | 2-Carboxy-2-(4-chlor-<br>phenyl)-ethyl-<br>amino- | H              | Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 806/08/10/12                        |
| 18.3          | N-(3-Carboxy-propyl)-<br>2-phenyl-ethylamino-     | Z              | amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 934/936/938                                      |
| 19.3          | N-(3-Carboxy-propyl)-<br>2-phenyl-ethylamino-     | H              | Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 800/802/804                         |
| 18.4          | N-(4-Carboxy-butyl)-<br>2-phenyl-ethylamino-      | Z              | Schaum<br>R <sub>f</sub> -Wert: 0,4 (DC, 1)                                     |
| 19.4          | N-(4-Carboxy-butyl)-<br>2-phenyl-ethylamino-      | H              | Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 814/816/818                         |
| 18.5          | L-Phe-OH-                                         | Z              | amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 892/894/896                                      |
| 19.5          | L-Phe-OH-                                         | H              | Hydrobromid, amorph<br>(M+H) <sup>+</sup> = 758/780/762                         |

## Reaktionsschema der Beispiele 20 bis 22

(für Beispiel 20:  $-\text{NR}_1\text{R}_2 = 4\text{-BocNH-butylamino-}$ ,  $\text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_5 = 4\text{-Phenyl-butanoyl-}$  und  $\text{R}_6 = 4\text{-Amino-3,5-dibrom-benzyl-}$ , für Beispiel 21 und 22:  $-\text{NR}_1\text{R}_2 = 4\text{-Aminobutylamino-}$ ,  $\text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_5 = 4\text{-Phenyl-butanoyl-}$  und  $\text{R}_6 = 4\text{-Amino-3,5-dibrom-benzyl-}$ )



## Beispiel 20

## Herstellung der Verbindung (31)

## a) Herstellung der Verbindung (29)

7,0 g (0,025 Mol) H-L-Lys(Z)-OH (28) werden nach dem für Verbindung (21) beschriebenen Verfahren mit Trimethylchlorsilan silyliert und dann mit dem gemischten Anhydrid, gebildet aus 12 g (0,025 Mol) der Verbindung (27) und 3,4 g (0,025 Mol) Chlorameisensäureisobutylester, acyliert. Ausbeute: 14,9 g (80,5% der Theorie), Schmelzpunkt: 155–157°C.

## b) Herstellung der Verbindung (31)

Zu einer Lösung von 1,7 g (0,0023 Mol) der Verbindung (29) in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man

bei  $-15^{\circ}\text{C}$  unter Rühren 0,5 g (0,0046 Mol) N-Methyl-morpholin und 0,32 g (0,0023 Mol) Chlorameisensäureisobutylester und rührt weitere 15 Minuten bei  $-15^{\circ}\text{C}$ . Hiernach versetzt man mit 0,5 g (0,0023 Mol) 4-tert-Butyloxycarbonylamino-butylamin-hydrochlorid (30) und rührt weitere 2 Stunden bei  $-15^{\circ}\text{C}$ . Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,5%iger wäßriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird gründlich mit Äther gewaschen. Man erhält so 1,2 g (57,5% der Theorie) eines farblosen Festkörpers.

Schmelzpunkt:  $136-138^{\circ}\text{C}$ .

Analog wird die Verbindung des Beispiels 20.1 (Tabelle 10) hergestellt.

#### Beispiel 21

##### Herstellung der Verbindung (32)

1,2 g (0,0013 Mol) der Verbindung (31) werden in einer Mischung aus 20 ml Methylenchlorid und 20 ml Trifluoressigsäure während 2 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Hiernach wird zur Trockne eingedampft und der ölige Rückstand in Toluol aufgenommen und die Toluol-Lösung erneut unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 1,2 g (97,2% der Theorie) eines schaumigen Trifluoracetats,

$R_f$ -Wert: 0,35 (DC, 1),

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 815/817/819$ .

Analog wird die Verbindung des Beispiels 21.1 der Tabelle 10 hergestellt.

#### Beispiel 22

##### Herstellung der Verbindung (33)

1,2 g (0,0013 Mol) der Verbindung (32) werden in einer Mischung aus 12 ml einer 33%igen Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig, 10 ml Eisessig und 2 ml Anisol während 2 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend gießt man in Äther, filtriert den ausgefallenen Festkörper ab und wäscht ihn mit Äther.

Ausbeute: 1 g (91% der Theorie) eines amorphen Dihydrobromids.

$R_f$ -Wert: 0,1 (DC, 1),

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 681/683/685$ .

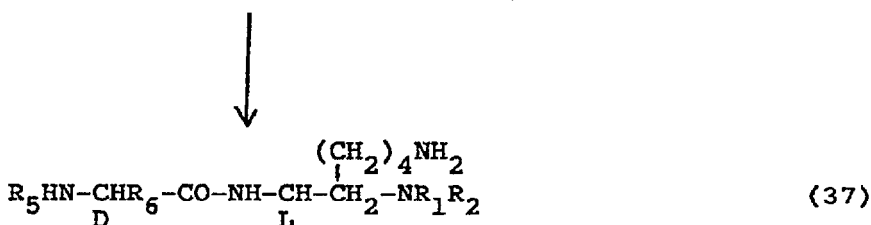
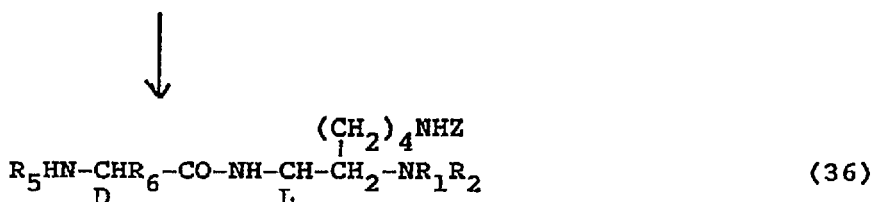
Analog wird die Verbindung des Beispiels 22.1 in der folgenden Tabelle 10 hergestellt:

Tabelle 10

(X = O,  $R_3 = -(\text{CH}_2)_4\text{NHZ}_1$ ,  $R_4 = \text{H}$ ,  $R_5 = 4\text{-Phenyl-butanoyl-}$ ,  $R_6 = 4\text{-Amino-3,5-dibrom-benzyl-}$  und  $* = \text{D}$ )

| Bei-<br>spiel | $-\text{N}(\text{R}_1\text{R}_2)$ | $\text{Z}_1$ |                                                                                     |
|---------------|-----------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 20.1          | 4-Boc-piperazino-                 | Z            | Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,6 (DC, 1)<br>$(M+H)^+ = 913/915/917$                       |
| 21.1          | Piperazino-                       | H            | Trifluoracetat, Schaum<br>$R_f$ -Wert: 0,1 (DC, 1)<br>$(M+H)^+ = 813/815/817$       |
| 22.1          | Piperazino-                       | H            | Schmelzpunkt des Dihydrobromids: ab $90^{\circ}\text{C}$<br>$(M+H)^+ = 679/681/683$ |

(X = zwei Wasserstoffatome,  $-NR_1R_2$  = 2-Phenylethylamino-,  $R_5$  = 4-Phenyl-butanoyl-,  $R_6$  = 4-Amino-3,5-dibrom-benzyl- und \* = D-Konfiguration)



## Beispiel 23

## Herstellung der Verbindung (36)

a) Herstellung von Boc-L-Lys(Z)-N(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>

Zu einer Lösung von 9 g (0,028 Mol) Boc-L-Lys(Z)-OH in 300 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei  $-15^\circ\text{C}$  unter Rühren 4,9 g (0,046 Mol) N-Methyl-morpholin und 3,3 g (0,023 Mol) Chlorameisensäureisobutylester und rührt weitere 15 Minuten bei  $-15^\circ\text{C}$ . Hiernach versetzt man mit 2,3 g (0,023 Mol) 0,N-Dimethylhydroxylamin und rührt weitere 2 Stunden bei  $-15^\circ\text{C}$ . Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,5%iger Kaliumhydrogensulfat-Lösung und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Es verbleiben 9,8 g (97,8% der Theorie) eines farblosen Öles. Die Verbindung ist für weitere Umsetzungen ausreichend rein. R<sub>f</sub>-Wert: 0,5 (DC, 1).

## b) Herstellung von Boc-ε-Z-L-Lysinal

6,4 g (0,015 mMol) der unter a) hergestellten Verbindung werden in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung gibt man unter Rühren bei einer Temperatur von  $0^\circ\text{C}$  portionsweise 1,4 g (0,038 Mol) Lithiumaluminiumhydrid. Nach beendeter Zugabe läßt man die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Zusatz von Äther wird das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid durch langsame Zugabe von 0,5molarer wäßriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung zerstört. Die Ätherphase wird abgetrennt und die wäßrige Phase erschöpfend mit Äther extrahiert. Die vereinigten Äther-Extrakte werden nacheinander mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und danach zur Trockne eingengt. Ausbeute: 4,0 g (72,6% der Theorie) eines fast farblosen Öles, das laut DC weitgehend einheitlich ist.



R<sub>F</sub>-Wert: 0,8 (DC, 6).

c) Herstellung der Verbindung (34)

- 5 Eine Lösung von 4 g (0,011 Mol) der unter b) hergestellten Verbindung und 1,4 g (0,011 Mol) 2-Phenethylamin in 50 ml Methanol wird mit ätherischer Salzsäure bis pH 5 angesäuert. Anschließend gibt man unter Rühren 0,77 g (0,011 Mol) Natriumcyanoborhydrid zu und rührt weitere 3 Stunden. Nach dieser Zeit verdünnt man mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck zur Trockne  
10 eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid mit steigendem Äthanol-Anteil (4%, 6%, 8%, 10%) als Elutionsmittel verwendet wird. Nach Eindampfen der Eluate verbleiben 1,4 g (27,2% der Theorie) eines farblosen Öles.  
R<sub>F</sub>-Wert: 0,5 (DC, 1),  
Massenspektrum: (M + H)<sup>+</sup> = 470.

d) Herstellung der Verbindung (35)

- 1,4 g (0,03 Mol) der unter c) hergestellten Verbindung werden nach dem für Beispiel 1 beschriebenen Verfahren mit Trifluoressigsäure umgesetzt.  
20 Ausbeute: 1,2 g (100% der Theorie) eines farblosen Öles, R<sub>F</sub>-Wert: 0,3 (DC, 1).

e) Herstellung der Verbindung (36)

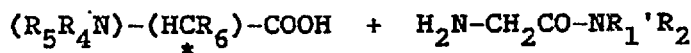
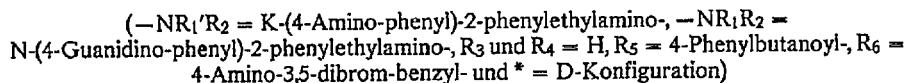
- 25 Durch Reaktion von 1,6 g (0,0032 Mol) der Verbindung (13) (siehe Reaktionsschema des Beispiels 16) mit 1,2 g (0,0032 Mol) der unter d) erhaltenen Verbindung mit Hilfe von Chlorameisensäureisobutylester und N-Methylmorpholin wie in Beispiel 16 beschrieben, erhält man nach Reinigung über eine Kieselgel-Säule, wobei Methylenchlorid, das steigende Anteile Methanol (4%, 6%, 8%) als Elutionsmittel enthält, verwendet wird, 1,0 g (36,2% der Theorie) eines farblosen Schaumes.  
R<sub>F</sub>-Wert: 0,4 (DC, 1),  
30 Massenspektrum: (M + H)<sup>+</sup> = 835/837/839.

Beispiel 24

Herstellung der Verbindung (37)

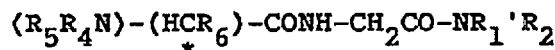
- 35 Durch Abspalten der Carbobenzyloxy-Schutzgruppe von 1,0 g (0,0012 Mol) der Verbindung (36) erhält man nach dem für Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von Bromwasserstoff in Eisessig und Anisol 0,5 g (48,4% der Theorie) eines amorphen Dihydrobromids.  
Massenspektrum: (M + H)<sup>+</sup> = 700/702/704.

Reaktionsschema der Beispiele 25 und 26

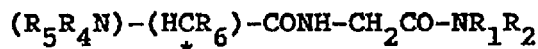


(13)

(38)



(39)



(40)

## Beispiel 25

Herstellung der Verbindung der Formel I, in der  $X = O$ ,  $-NR_1R_2 = N-(4\text{-Amino-phenyl})\text{-2-phenylethylamino-}$ ,  $R_3$  und  $R_4 = H$ ,  $R_5 = 4\text{-Phenylbutanoyl}$ ,  $R_6 = 4\text{-Amino-3,5-dibrombenzyl}$  und  $*$  = D-Konfiguration) (Verb. 39)

## a) Herstellung von N-(4-Nitro-phenyl)-N-(2-phenylethyl)phthaloylglycylamid

Zu einer Lösung von 14,6 g (0,06 Mol) N-(4-Nitro-phenyl)-2-phenylethylamin und einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin in 150 ml Methylenchlorid gibt man unter Rühren bei Raumtemperatur portionsweise 26,83 g (9,12 Mol) Phthaloylglycylchlorid und tropft anschließend unter weiterem Rühren und unter Eiskühlung während 3 Stunden bei einer Innentemperatur von 5°C eine Lösung von 8,3 ml (0,06 Mol) Triethylamin in 150 ml Methylenchlorid zu und läßt diese Reaktionsmischung 3 Tage lang bei Raumtemperatur stehen. Die Reaktionsmischung wird danach nacheinander mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 250 ml heißem Methanol aufgeschlämmt, abgesaugt und mit 500 ml Methanol und dann mit 100 ml Aceton gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 21 g (86,6% der Theorie),

Schmelzpunkt: 187°C.

## b) Herstellung von N-(4-Amino-phenyl)-N-(2-phenylethyl)phthaloylglycylamid

16,4 g (0,038 Mol) N-(4-Nitro-phenyl)-N-(2-phenylethyl)phthaloylglycylamid werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 3 g Raney-Nickel bei 50°C und unter einem Druck von 50 psi hydriert. Nach beendeter Wasserstoff-Aufnahme wird der Katalysator abgesaugt und die verbleibende Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Die verbleibende rohe Verbindung wird ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktionsstufe benutzt.

## c) N-(4-Amino-phenyl)-N-(2-phenylethyl)-glycylamid (38)

13,6 g des unter b) erhaltenen Rohproduktes werden in 300 ml einer 40%igen Methylamin-Lösung suspendiert. Diese Suspension wird während 5 Tagen bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine klare Lösung entsteht. Diese wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Essigester/Ethanol = 7 : 3 als Elutionsmittel dient. Ausbeute: 3,1 g (34% der Theorie) eines farblosen Öles.

## d) Herstellung der Verbindung (39)

In eine gerührte Suspension von 5,37 g (0,011 Mol) der Verbindung (13) (siehe Reaktionsschema des Beispiels 16) und 1,12 g (0,011 Mol) N-Methyl-morpholin in 800 ml trockenem Methylenchlorid tropft man bei -15 bis -20°C eine Lösung von 1,51 g (0,011 Mol) Chlorameisensäureisobutylester in 20 ml Methylenchlorid. Nach beendeter Zugabe rührt man weitere 30 Minuten und gibt dann bei gleicher Temperatur und unter weiterem Rühren eine Lösung von 3 g (0,011 Mol) der unter c) hergestellten Verbindung in 40 ml Methylenchlorid zu. Nach beendeter Zugabe läßt man weitere 2 Stunden bei -20°C rühren und läßt anschließend über Nacht die Temperatur auf Raumtemperatur steigen. Man filtriert vom Unlöslichen ab, wäscht die Methylenchlorid-Lösung nacheinander mit konz. Kaliumhydrogensulfat-Lösung, gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft unter reduziertem Druck zur Trockne ein. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Essigester/Ethanol = 50 : 1 als Elutionsmittel dient.

Ausbeute: 2,5 g (31% der Theorie) eines farblosen Öles.

## Beispiel 26

Herstellung der Verbindung der Formel I, in der  $X = O$ ,  $-NR_1R_2 = N-(4\text{-Guanidino-phenyl})\text{-2-phenylethylamino-}$ ,  $R_3$  und  $R_4 = H$ ,  $R_5 = 4\text{-Phenylbutanoyl}$ ,  $R_6 = 4\text{-Amino-3,5-dibrombenzyl}$  und  $*$  = D-Konfiguration) (Verb. 40)

0,735 g (0,001 Mol) der Verbindung (39) werden zusammen mit 0,197 g (0,001 Mol) p-Toluolsulfonsäure in Wasser/Ethanol erwärmt bis eine klare Lösung entstanden ist. Anschließend wird diese Lösung unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Durch azeotrope Destillation mit Toluol werden letzte Spuren Wasser entfernt. Den Rückstand nimmt man in 5 ml Dioxan auf und gibt 52 mg (0,012 Mol) Cyanamid zu. Nach Stehen über Nacht verdünnt man mit 100 ml Wasser, extrahiert zweimal mit je 100 Essigester und wäscht die vereinigten Essigester-Extrakte mit 100 ml Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird der Essigester-Extrakt zur Trockne eingedampft. Der verbleibende ölige Rückstand wird mit Äther versetzt, wobei er sich verfestigt, und abfiltriert.

Ausbeute: 0,35 g (45% der Theorie) (als Salz der p-Toluolsulfonsäure).

Schmelzpunkt: Sinterung ab 100°C bis 125°C.

Berechnet:

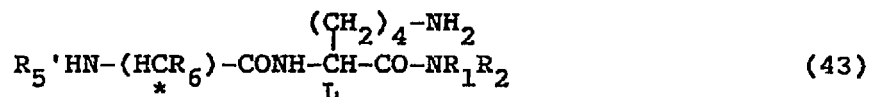
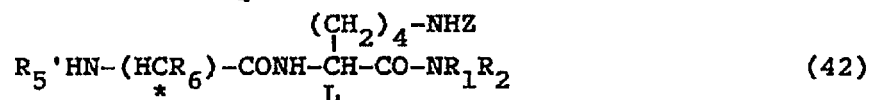
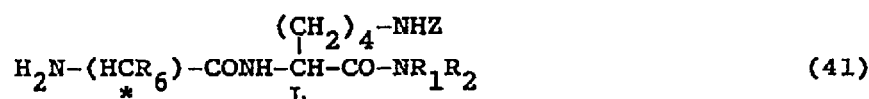
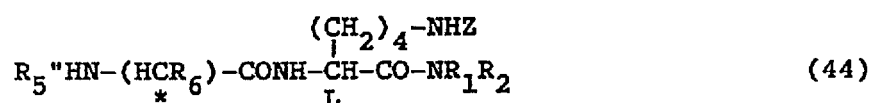
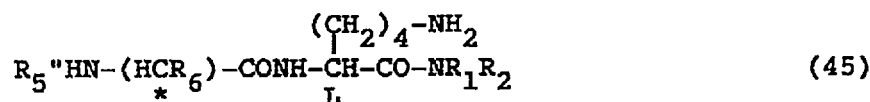
C 54,39, H 4,99, N 10,32, Br 16,82;

Gefunden:

C 52,69, H 5,20, N 9,76, Br 17,52.

## Reaktionsschema der Beispiele 27 bis 30

(-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = 2-Phenylethylamino-, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub>' = 2-Methyl-propyloxycarbonyl-, R<sub>5</sub>'' = 2-Phenylethylaminocarbonyl-, R<sub>6</sub> = Benzyl- und \* = D)



## Beispiel 27

## Herstellung der Verbindung (42)

4 g (0,075 Mol) der Verbindung (41) werden in 100 ml trockenem Pyridin gelöst. Unter Rühren gibt man 1 g (0,0075 Mol) Chlorameisensäureisobutylester zu und läßt 2 Tage lang bei Raumtemperatur stehen. Hiernach dampft man unter vermindertem Druck zur Trockne und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden mit 2n HCl und anschließend mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der so erhaltene feste Rückstand wird durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei Methylenchlorid, das 2% Äthanol enthält, als Elutionsmittel dient. Ausbeute: 2,7 g (56,8% der Theorie), Schmelzpunkt: 168—170°C.

Berechnet:  
C 68,54, H 7,35, N 8,88;  
Gefunden:  
C 68,62, H 7,42, N 8,92.

Analog werden die Verbindungen 27.1 und 27.2 der Tabelle 11 erhalten.

5

#### Beispiel 28

#### Herstellung der Verbindung (43)

10

Durch Abspalten der Carbobenzoxy-Schutzgruppe von 2,7 g (0,004 Mol) der Verbindung (42) erhält man nach dem für Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von Bromwasserstoff in Eisessig und Anisol 1,7 g (68,8% der Theorie) eines amorphen Hydrobromids.  
Schmelzpunkt: Sinterung ab 100°C.

15

Berechnet:  
C 58,22, H 7,15, N 9,70, Br 13,84;  
Gefunden:  
C 57,73, H 7,18, N 9,68, Br 14,13.

20

Analog werden die Verbindungen 28.1 und 28.2 der Tabelle 11 erhalten.

#### Beispiel 29

#### Herstellung der Verbindung (44)

25

Zu einer Lösung von 2,5 g (0,003 Mol) der Verbindung (41) in 400 ml Aceton gibt man 0,3 g (0,003 Mol) Triethylamin und 0,9 g (0,006 Mol) Phenylethylisocyanat, läßt über Nacht stehen und engt anschließend unter reduziertem Druck zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Wasser verrieben, abgesaugt, dann mit Äther verrieben und wieder abgesaugt und getrocknet. Man erhält so 2,0 g (76,9% der Theorie) eines farblosen Festkörpers vom Schmelzpunkt 225—227°C,

30

Berechnet:  
C 56,47, H 5,45, N 9,88, Br 18,78;  
Gefunden:  
C 56,43, H 5,59, N 9,83, Br 18,97.

35

#### Beispiel 30

#### Herstellung der Verbindung (45)

40

Durch Abspalten der Carbobenzoxy-Schutzgruppe von 2 g (0,002 Mol) der Verbindung (44) erhält man nach dem für Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von Bromwasserstoff in Eisessig und Anisol 1,4 g (74,7% der Theorie) eines farblosen Hydrobromids.  
Schmelzpunkt: 225—228°C.

45

Berechnet:  
C 48,19, H 5,18, N 10,54, Br 30,06;  
Gefunden:  
C 47,42, H 5,16, N 10,30, Br 31,02.

50

55

60

65

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Tabelle 11 ( $X = O$ ,  $R_3 = -(CH_2)_2-NHZ_1$  und  $R_4 = H$ )

| Bei-<br>spiel | * | $-N(R_1R_2)$                  | $Z_1$ | $R_5$                            | $R_6$                                                                                                      |
|---------------|---|-------------------------------|-------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27.1          | D | 2-Phenylethylamino-           | Z     | 2-Methyl-propyl-<br>oxycarbonyl- | 4-Amino-3,5-di-<br>brom-benzyl-<br>$R_f$ -Wert: 0,5 (DC, 1)                                                |
| 28.1          | D | 2-Phenylethylamino-           | H     | 2-Methyl-propyl-<br>oxycarbonyl- | 4-Amino-3,5-di-<br>brom-benzyl-<br>Schmelzpunkt des Hydro-<br>bromids: ab 203°C<br>$(M+H)^+ = 669/671/673$ |
| 27.2          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino- | Z     | 2-Methyl-propyl-<br>oxycarbonyl- | 4-Amino-3,5-di-<br>brom-benzyl-<br>$R_f$ -Wert: 0,6 (DC, 1)                                                |
| 28.2          | D | 4-(2-Pyridyl)-<br>piperazino- | H     | 2-Methyl-propyl-<br>oxycarbonyl- | 4-Amino-3,5-di-<br>brom-benzyl-<br>Trihydrobromid<br>$(M+H)^+ = 709/711/713$                               |

## Beispiel 31

Aerosol-Spray mit 2 mg Wirksubstanz (Beispiel 9.11) pro Hub

## Zusammensetzung

|                                          |                |    |
|------------------------------------------|----------------|----|
| Wirksubstanz                             | 0,5 mg         |    |
| Soja-Lecithin                            | 0,5 mg         |    |
| Treibgasgemisch 11/12/114 (23 : 54 : 23) | <u>69,0 mg</u> |    |
|                                          | 70,0 mg        | 10 |

## Beispiel 32

Trockenampulle mit 2,5 mg Wirkstoff (Beispiel 2.1) pro 1 ml

## Zusammensetzung

|                                |          |    |
|--------------------------------|----------|----|
| Wirkstoff                      | 0,59 mg  |    |
| Mannitol                       | 50,00 mg | 20 |
| Wasser für Injektionszwecke ad | 1,00 ml  |    |

## Herstellung

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

## Beispiel 33

Tablette mit 50 mg Wirkstoff (Beispiel 1.1)

## Zusammensetzung

|                         |               |    |
|-------------------------|---------------|----|
| (1) Wirkstoff           | 50,0 mg       |    |
| (2) Milchzucker         | 98,0 mg       | 35 |
| (3) Maisstärke          | 50,0 mg       |    |
| (4) Polyvinylpyrrolidon | 15,0 mg       |    |
| (5) Magnesiumstearat    | <u>2,0 mg</u> |    |
|                         | 215,0 mg      | 40 |

## Herstellung

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

## Beispiel 34

Tablette mit 100 mg Wirkstoff (Beispiel 12.3)

## Zusammensetzung

|                         |               |    |
|-------------------------|---------------|----|
| (1) Wirkstoff           | 100,0 mg      |    |
| (2) Milchzucker         | 136,0 mg      |    |
| (3) Maisstärke          | 80,0 mg       | 55 |
| (4) Polyvinylpyrrolidon | 30,0 mg       |    |
| (5) Magnesiumstearat    | <u>4,0 mg</u> |    |
|                         | 350,0 mg      | 60 |

## Herstellung

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

## Beispiel 35

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff (Beispiel 1.3)

## Zusammensetzung

|                              |                 |
|------------------------------|-----------------|
| (1) Wirkstoff                | 50,0 mg         |
| (2) Maisstärke getrocknet    | 58,0 mg         |
| (3) Milchzucker pulverisiert | 50,0 mg         |
| (4) Magnesiumstearat         | 2,0 mg          |
|                              | <u>160,0 mg</u> |

## Herstellung

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

## Beispiel 36

Kapseln mit 100 mg Wirkstoff (Beispiel 2.7)

## Zusammensetzung

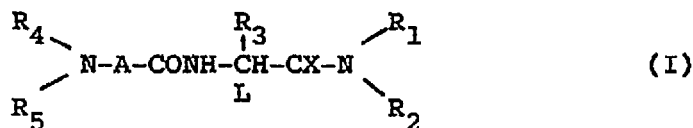
|                              |                 |
|------------------------------|-----------------|
| (1) Wirkstoff                | 100,0 mg        |
| (2) Maisstärke getrocknet    | 46,0 mg         |
| (3) Milchzucker pulverisiert | 30,0 mg         |
| (4) Magnesiumstearat         | 4,0 mg          |
|                              | <u>180,0 mg</u> |

## Herstellung

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

## Patentansprüche

## 1. Aminosäurederivate der allgemeinen Formel



in der  
A eine 1,2-Cyclopentylen- oder

-(HCR<sub>6</sub>)\*-Gruppe,

wobei

\* die Konfiguration L oder D und

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 1- oder 2-Stellung durch eine Alkylthioalkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in den Alkylteilen, durch eine Phenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlor-phenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenyl-, 4-Amino-3,5-dibrom-phenyl-, Indolyl- oder Imidazol-4-ylgruppe substituiert sein kann, oder eine Phenylgruppe darstellen,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, eine Phenylgruppe, eine durch eine Amino- oder Guanidinogruppe substituierte Phenylgruppe, eine Pyridylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Cyclohexyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe substituierte Amino- oder Alkylaminogruppe, durch eine Dialkylamino-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder N-Alkylamino-pyridyl-gruppe substituiert ist und zusätzlich in der Alkylenkette durch

eine Chlorphenylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten Alkylteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, oder eine Phenylalkylgruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, die zusätzlich im Alkylteil durch eine Carboxy- oder Carbalkoxygruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, durch eine Amidino-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe substituierte Piperazinogruppe,

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Guanidino- oder Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe, die durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe substituiert sein kann, zusätzlich durch einen Schutzrest, durch eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Alkanoyl-, Phenylalkanoyl-, Pyridylalkanoyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls jeweils im Aminoteil durch einen Schutzrest für eine Aminogruppe substituierte Glycyl-, 2,3-Diamino-propionyl-, 2,4-Diamino-butanoyl-, Ornithyl- oder Arginylgruppe substituiert sein kann, oder eine Aminocarbonylalkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, in der die Aminogruppe zusätzlich durch eine Carboxymethyl-, Alkoxy-carbonylmethyl-, Aminocarbonylmethyl- oder durch eine gegebenenfalls im Aminoteil durch einen Schutzrest für eine Aminogruppe substituierte geradkettige Aminoalkylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, der Alkyl- und Alkanoylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome sowie der Alkoxyteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R<sub>5</sub> eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe, eine gegebenenfalls in 1-, 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Phenyl- oder Biphenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4- oder 5-Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Biphenyl-, N-Phenyl-piperazino-, N-Pyridyl-piperazino-, Hydroxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch einen Schutzrest substituierte Aminogruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Piperidino- oder Phenylcarbonylgruppe monosubstituiert oder in 2-Stellung durch eine 4-Chlorphenyl- und eine gegebenenfalls geschützte Aminomethylgruppe disubstituiert sein kann, eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkoxy-carbonyl- oder Alkylaminocarbonylgruppe, eine Phenylcarbonyl-, eine Naphthylcarbonyl-, Biphenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe, eine durch eine Diphenylmethan-, Phenylloxyphenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenyl-, 4-Amino-3,5-dichlor-phenyl- oder 4-Amino-3,5-dibrom-phenylgruppe substituierte Methylgruppe und

X zwei Wasserstoffatome, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten, wobei die bei der Definition der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>6</sub> vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können sowie unter einem Schutzrest für eine Aminogruppe beispielsweise eine gegebenenfalls im Phenylkern durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die Allyloxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethyl-ethoxy-carbonyl- oder Fluoren-9-yl-methoxy-carbonylgruppe zu verstehen ist,

deren Diastereomere und deren Salze.

2. Aminosäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der A eine 1,2-Cyclopentyl- oder

-(HCR<sub>6</sub>)-Gruppe,

wobei

\* die Konfiguration L oder D und

R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Methylgruppe durch eine Methylthiomethyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenyl-, 4-Amino-3,5-dibrom-phenyl-, 3-Indolyl- oder Imidazol-4-ylgruppe substituiert sein kann, oder eine Phenylgruppe darstellen,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, eine Phenylgruppe, eine durch eine Amino- oder Guanidinogruppe substituierte Phenylgruppe, eine 3- oder 4-Pyridylgruppe, eine endständig durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls endständig durch eine Cyclohexyl-, Pyridyl- oder N-Methylamino-pyridylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe substituierte Amino- oder Alkylaminogruppe, durch eine Dialkylamino-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, ein in 2-Stellung durch eine 4-Chlorphenylgruppe substituierter Butancarbonylrest oder eine in 1-Stellung durch eine Hydroxycar-



bonyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil substituierte 2-Phenylethylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Alkylteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch eine Schutzgruppe, eine Amidino-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Piperazinogruppe,

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe, eine geradkettige Alkylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Guanidino- oder Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe, die durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe substituiert sein kann, zusätzlich durch einen Schutzrest, durch eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Alkanoyl-, Phenylalkanoyl-, Pyridylalkanoyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls jeweils im Aminenteil durch einen Schutzrest für eine Aminogruppe substituierte Glycyl-, 2,3-Diamino-propionyl-, 1,4-Diamino-butanoyl-, Ornithyl- oder Arginylgruppe substituiert sein kann, oder eine Aminocarbonylalkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, in der die Aminogruppe zusätzlich durch eine Carboxymethyl-, Alkoxy-carbonylmethyl-, Aminocarbonylmethyl- oder durch eine gegebenenfalls im Aminenteil durch einen Schutzrest für eine Aminogruppe substituierte geradkettige Aminoalkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, der Alkyl- und Alkanoylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome sowie der Alkoxyteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R<sub>5</sub> eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei

eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridyl- oder eine gegebenenfalls durch einen Schutzrest substituierte Aminogruppe substituiert sein kann,

eine Alkanoylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Hydroxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Alkanoylgruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Piperidino- oder Benzoylgruppe substituiert sein kann und

eine Acetylgruppe durch eine Biphenylgruppe, eine N-Phenylpiperazino- oder N-Pyridylpiperazinogruppe monosubstituiert oder durch eine 4-Chlor-phenyl- und eine Aminomethylgruppe disubstituiert sein kann,

eine geradkettige oder verzweigte Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine am Stickstoffatom durch eine Phenylmethyl- oder Phenylethylgruppe substituierte Aminocarbonylgruppe,

eine Phenylcarbonyl-, Naphthylcarbonyl-, Biphenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe, eine durch eine Diphenylmethan-, Biphenyl-, Phenylloxyphenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlor-phenyl- oder 4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenylgruppe substituierte Methylgruppe und

X zwei Wasserstoffatome oder ein Sauerstoffatom bedeuten,

wobei die bei der Definition der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>6</sub> vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können sowie

unter einem Schutzrest für eine Aminogruppe beispielsweise eine gegebenenfalls im Phenylkern durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil,

eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen,

die Allyloxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethyl-ethoxycarbonyl- oder Fluoren-9-yl-methoxycarbonylgruppe zu verstehen ist,

deren Diastereomere und deren Salze.

3. Aminosäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

A eine 1,2-Cyclopentylen- oder

-(HCR<sub>6</sub>)\*-Gruppe,

wobei

\* die Konfiguration L oder D und

R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Methylgruppe durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, 4-Methoxy-phenyl-, 3,4-Dimethoxy-phenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlor-phenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenyl-, 4-Amino-3,5-dibrom-phenyl-, 3-Indolyl- oder Imidazol-4-ylgruppe substituiert sein kann, oder eine Phenylgruppe darstellen,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls endständig durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine 3- oder 4-Pyridylgruppe, eine endständig durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Methylgruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe monosubstituierte oder durch 2-Methoxygruppen disubstituierte Phenylgruppe substituiert sein kann, eine Ethylgruppe, die in 2-Stellung durch eine Cyclohexyl-, 2-Pyridyl-, N-Met-

hyl-amino-4-pyridyl-, Diethylamino- oder Diethylaminocarbonylgruppe monosubstituiert oder durch eine 4-Chlor-phenylgruppe und eine Hydroxycarbonylmethylgruppe disubstituiert sein kann, eine endständig durch eine Hydroxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituierte Ethyl- oder n-Propylgruppe, eine 4-Aminobutylgruppe, wobei die Aminogruppe durch eine tert.Butoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, eine in 1-Stellung durch eine Hydroxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylgruppe substituierte 2-Phenylethylgruppe oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine tert.Butoxycarbonylgruppe, eine Amidinogruppe, eine gegebenenfalls durch eine Methoxy- oder Hydroxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine Pyridyl-, Pyrimidin-2-yl- oder Pyrazin-2-ylgruppe substituiert sein kann,

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe, eine geradkettige Alkylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Guanidino- oder Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe durch eine Benzyloxycarbonylgruppe, durch ein oder zwei Phenylethylgruppen, durch eine Acetyl-, Phenylacetyl-, Pyridylacetyl-, Methylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe substituiert sein kann, eine 4-Aminobutylgruppe, die im Aminoteil durch eine gegebenenfalls jeweils im Aminoteil durch eine Benzyloxycarbonylgruppe substituierte Glycyl-, 2,3-Diamino-propionyl-, 2,4-Diamino-butanoyl-, Ornithyl- oder Arginylgruppe oder durch eine geradkettige oder verzweigte Alkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil substituiert sein kann, oder eine Aminocarbonylmethylgruppe, in der die Aminogruppe zusätzlich durch eine Carboxymethylgruppe, eine Alkoxycarbonylmethylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil, durch eine Aminocarbonylmethyl- oder durch eine gegebenenfalls im Aminoteil durch einen tert.Butoxycarbonylrest substituierte geradkettige Aminoalkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R<sub>5</sub> eine Benzyloxycarbonyl- oder tert.Butyloxycarbonylgruppe, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei

eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Phenyl-, 2-Methoxyphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 2-Pyridyl- oder eine Aminogruppe substituiert sein kann,

eine Alkanoylgruppe mit 4 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Cyclohexyl-, 3-Pyridyl- oder 4-Pyridylgruppe substituiert sein kann,

eine Alkanoylgruppe mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Hydroxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Alkanoylgruppe mit 3 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Benzoylgruppe substituiert sein kann und

eine Acetylgruppe durch eine 4-Chlorphenyl- oder Biphenylgruppe, eine gegebenenfalls im Phenylkern durch eine Methoxygruppe substituierte 4-Phenyl-piperazin-1-ylgruppe oder eine 4-Pyridyl-piperazin-1-ylgruppe monosubstituiert oder durch eine 4-Chlor-phenyl- und eine Aminomethylgruppe disubstituiert sein kann,

eine geradkettige oder verzweigte Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine am Stickstoffatom durch eine Phenylethylgruppe substituierte Aminocarbonylgruppe, eine Phenylcarbonyl-, Naphthylcarbonyl-, Biphenylcarbonyl- oder 4-Methylphenylsulfonylgruppe, eine durch eine Diphenylmethan-, Biphenyl-, 3-Phenyl-phenyl-, 4-Hydroxyphenyl- oder 4-Hydroxy-3,5-dibromphenylgruppe substituierte Methylgruppe und

X zwei Wasserstoffatome oder ein Sauerstoffatom bedeuten, deren Diastereomere und deren Salze.

4. Aminosäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der A eine

-(HCR<sub>6</sub>)-Gruppe,

wobei

\* die Konfiguration L oder D und

R<sub>6</sub> eine 4-Amino-3,5-dibrom-phenylmethylgruppe darstellen,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe

R<sub>2</sub> eine geradkettige Phenylalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine 2- oder 3-Methoxy-phenylmethylgruppe oder eine 2- oder 3-Methoxy-phenylgruppe oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Hydroxyphenyl-, 2-Methoxyphenyl- oder 2-Pyridylgruppe substituiert ist,

R<sub>3</sub> eine 3-Aminopropyl- oder 4-Aminobutylgruppe, wobei die Aminogruppe jeweils durch einen Benzyloxycarbonylrest, durch eine Amidino-, Acetyl-, Phenylacetyl-, 4-Pyridylacetyl-, Methylsulfonyl- oder durch eine geradkettige oder verzweigte Alkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil substituiert sein kann,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>5</sub> eine 3-Phenylpropionyl-, 4-Phenylbutanoyl-, 4-(2-Methoxyphenyl)-butanoyl-, 4-Cyclohexyl-butanoyl-, 3-Benzoylpropionyl-, 2-(4-Chlorphenyl)-acetyl-, 2-(4-Biphenyl)-acetyl-, 2-(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-acetyl-,

2-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-acetyl-, 2-[4-(2-Pyridyl)-piperazin-1-yl]acetyl-, 4-Biphenyl-carbonyl- oder 3-Phenoxy-phenylmethylgruppe und  
X zwei Wasserstoffatome oder ein Sauerstoffatom bedeuten,

deren Diastereomere und deren Salze.

5. Verbindungen der Beispiele 1.1, 1.3, 1.5, 1.32, 1.127, 2.1, 2.2, 2.3, 2.6, 2.7, 2.8, 2.11, 2.13, 2.15, 2.20, 2.31, 2.33, 2.37, 4.10, 9.10, 9.11, 11, 12.0, 12.1, 12.3, 13.0, 15 und 18.0,

deren Diastereomere und deren Salze.

6. Verbindungen der Beispiele 1.1, 1.3, 2.1, 2.7, 9.11 und 12.3,

deren Diastereomere und deren Salze.

7. Physiologisch verträgliche Additionssalze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

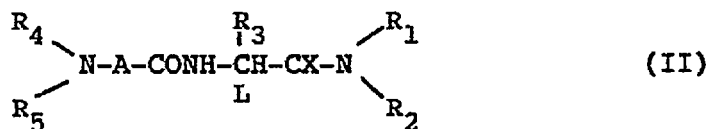
8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Additionssalz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten bei denen Tachykinin involviert ist.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Aminosäurederivate gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

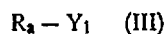
a) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  und  $R_5$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und  $R_3$  ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe durch einen Schutzrest substituiert sein kann, wobei jedoch mindestens einer der Reste  $R_2$  und  $-NR_4R_5$  eine gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe geschützte Aminofunktion enthalten oder  $R_5$  eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4- oder 5-Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Biphenyl-, N-Phenyl-piperazino-, N-Pyridyl-piperazino-, Hydroxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch einen Schutzrest substituierte Aminogruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Piperidino- oder Phenylcarbonylgruppe monosubstituiert oder in 2-Stellung durch eine 4-Chlorphenyl- und eine gegebenenfalls geschützte Aminomethylgruppe disubstituiert sein kann, eine Naphthylcarbonyl-, Biphenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe darstellen muß, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  und  $R_5$ , A und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

$R_3$  ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe durch einen Schutzrest substituiert sein kann, darstellt, wobei jedoch mindestens einer der Reste  $R_2$  und  $-NR_4R_5$  eine freie Aminofunktion enthalten muß, oder deren reaktionsfähige Derivate mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



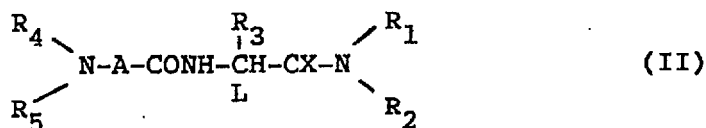
in der

$R_a$  eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4- oder 5-Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Biphenyl-, N-Phenyl-piperazino-, N-Pyridyl-piperazino-, Hydroxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch einen Schutzrest substituierte Aminogruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Piperidino- oder Phenylcarbonylgruppe monosubstituiert oder in 2-Stellung durch eine 4-Chlorphenyl- und eine gegebenenfalls geschützte Aminomethylgruppe disubstituiert sein kann, eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkoxy-carbonylgruppe, eine Naphthylcarbonyl-, Biphenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe und

$Y_1$  eine nukleophile Austrittsgruppe oder eine Hydroxygruppe darstellen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt substituiert sein können, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

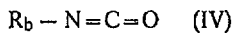
b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  und  $R_5$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und  $R_3$  ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkylgruppe mit 1

bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe durch einen Schutzrest substituiert sein kann, wobei jedoch mindestens einer der Reste  $R_2$  und  $-NR_4R_5$  eine gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe geschützte Aminofunktion enthalten oder  $R_5$  eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylaminocarbonylgruppe darstellen muß, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_1, R_2, R_4$  und  $R_5, A$  und  $X$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und  $R_3$  ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe durch einen Schutzrest substituiert sein kann, wobei jedoch mindestens einer der Reste  $R_2$  und  $-NR_4R_5$  eine freie Aminofunktion enthalten muß, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_b$  eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe darstellt, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne wie eingangs erwähnt substituiert sein können, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_3$  eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe durch einen Schutzrest oder durch eine oder zwei Alkylgruppen, die jeweils durch einen Phenylrest substituiert sein können, substituiert sein kann und die Substituenten an der Aminogruppe gleich oder verschieden sein können, und  $R_5$  eine gegebenenfalls in 1-, 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Phenyl- oder Biphenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Diphenylmethan-, Phenylloxyphenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlor-phenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenyl-, 4-Amino-3,5-dichlor-phenyl oder 4-Amino-3,5-dibrom-phenyl-gruppe substituierte Methylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_1$  bis  $R_5, A$  und  $X$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, wobei jedoch einer der Reste  $-NR_1R_2, R_3$  oder  $-NR_4R_5$  eine basische NH-Funktion enthalten muß, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_c$  ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Phenyl- oder Biphenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Diphenylmethan-, Phenylloxyphenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlor-phenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenyl-, 4-Amino-3,5-dichlor-phenyl- oder 4-Amino-3,5-dibrom-phenyl-gruppe, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt substituiert sein können, darstellt, reduktiv aminiert und erforderlichenfalls ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

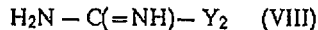
d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  eine durch eine Guanidinogruppe substituierte Phenylgruppe oder  $R_1$  und  $R_2$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine in 4-Stellung durch eine Amidinogruppe substituierte Piperazinogruppe und/oder  $R_3$  eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Guanidinogruppe substituiert ist, wobei das mit dem Alkylteil verknüpfte Stickstoffatom der Guanidinogruppe zusätzlich durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann, darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_1$  bis  $R_5, A$  und  $X$  mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß  $R_2$  eine Aminophenylgruppe oder  $R_1$  und  $R_2$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe und/oder

R<sub>3</sub> eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann, darstellen, mit einer Verbindung



in der

Y<sub>2</sub> einen abspaltbaren Rest wie eine 3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-, Hydroxysulfonyl-, Methoxy-, Methylthio- oder Ethylthiogruppe darstellt, umgesetzt und erforderlichenfalls ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

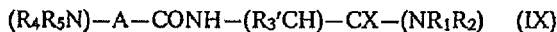
e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> eine durch eine Guanidinogruppe substituierte Phenylgruppe oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine in 4-Stellung durch eine Amidinogruppe substituierte Piperazinogruppe und/oder R<sub>3</sub> eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Guanidinogruppe substituiert ist, wobei das mit dem Alkylteil verknüpfte Stickstoffatom der Guanidinogruppe zusätzlich durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann, darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub>, A und X mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß R<sub>2</sub> eine Aminophenylgruppe oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe und/oder R<sub>3</sub> eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann, darstellen, mit Cyanamid umgesetzt und erforderlichenfalls ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

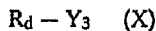
f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>3</sub> eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe, die durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe substituiert sein kann, zusätzlich durch eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Alkanoyl-, Phenylalkanoyl-, Pyridylalkanoyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls jeweils im Aminoteil durch einen Schutzrest für eine Aminogruppe substituierte Glycyl-, 2,3-Diamino-propionyl-, 2,4-Diamino-butanoyl- oder Ornithylgruppe substituiert ist, darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, A und X mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> kein reaktionsfähiges Wasserstoffatom enthalten, und

R<sub>3</sub>' eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann, darstellt, oder deren reaktionsfähige Derivate mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>d</sub> eine der für R<sub>3</sub> in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Alkyl-, Phenylalkyl-, Alkanoyl-, Phenylalkanoyl-, Pyridylalkanoyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder eine gegebenenfalls im Aminoteil durch eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe substituierte Glycyl-, 2,3-Diaminopropionyl-, 2,4-Diamino-butanoyl- oder Ornithylgruppe und

Y<sub>3</sub> eine nukleophile Austrittsgruppe darstellen, umgesetzt wird oder

g) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub> eine freie Aminofunktion enthält, ein Schutzrest von einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub>, A und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, wobei jedoch mindestens in einem der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub> eine durch einen Schutzrest geschützte Aminofunktion enthalten sein muß, mittels Hydrolyse, Hydrogenolyse oder aprotischer Spaltung abgespalten wird und

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder  
gewünschtenfalls eine so erhaltenes Diastereomeren-Gemisch in ihre Diastereomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -